

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-204874
(43)Date of publication of application : 06.09.1991

(51)Int.Cl. C07D311/72
A61K 31/35
A61K 31/355
C07D311/72
C07D311/92
C07D405/06

(21)Application number : 02-059845

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 13.03.1990

(72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI
TODA MASAAKI
MIYAMOTO TSUMORU

(30)Priority

Priority number : 64 60317 Priority date : 13.03.1989 Priority country : JP
01282805 30.10.1989 JP

(54) BENZOPYRANE DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF, MAILLARD REACTION INHIBITOR CONTAINING
THE SAME DERIVATIVE AND ANTIOXIDANT CONTAINING THE SAME DERIVATIVE

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R1a is H, 1-4C alkyl, etc.; R2a is H, 1-4C alkoxy, etc.; R3a is H, 2-4C acyl, etc.; na is 1-3; Ya is 1-7C alkylene, 2-7C alkenylene, etc.; Ma is single bond and -Da-Ba-(Da is 0 or S; Ba is 1-4C alkylene, etc.); Za is single bond, group shown by formula II, etc.); Wa is -W1a-Aa-W2a[Aa is group shown by formula III, etc., (Ga is 4-10C carbon ring, etc.; Ea is O, S, etc.); W1a and W2a are 1-4C alkylene, etc.]; R4a is H, 1-4C alkyl, etc.; R5a is H, amino, etc.].

EXAMPLE: 4-Guanidinophenyl

4-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,2-b]pyran-2-yl)butyl thioether.

USE: A drug having inhibitory action on Maillard reaction and antioxidant action.

PREPARATION: A compound shown by formula III is reacted with a compound shown by formula HR55aNCN (R55a is H or 1-4C alkyl) to give a compound shown by formula I.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-204874

⑬ Int. Cl.

C 07 D 311/72
A 61 K 31/35
31/355

識別記号

101
ADP
AAN

序内整理番号

7252-4C
7475-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)9月6日

審査請求 未請求 請求項の数 19 (全78頁)

⑮ 発明の名称

ベンゾビラン誘導体、それらの製造方法、それらを含有するメイラード反応阻害剤およびそれらを含有する抗酸化剤

⑯ 特願 平2-59845

⑰ 出願 平2(1990)3月13日

優先権主張

⑱ 平1(1989)3月13日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-60317

㉑ 発明者

大内田 修一 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉒ 発明者

戸田 正明 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉓ 出願人

小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

㉔ 代理人

弁理士 大家 邦久

最終頁に続く

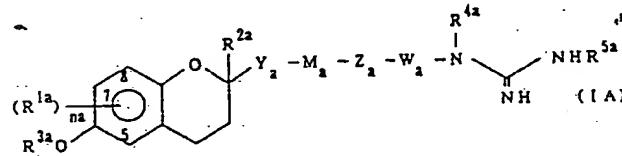
明細書

1. 発明の名称

ベンゾビラン誘導体、それらの製造方法、それらを含有するメイラード反応阻害剤およびそれらを含有する抗酸化剤

2. 特許請求の範囲

1) 一般式



(式中、R^{1a}は水素原子、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒にになって炭素数6の炭素環を表わし、

R^{2a}は水素原子、炭素数1~4のアルキルまたは炭素数1~4のアルコキシを表わし、

R^{3a}は水素原子、炭素数2~4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n aは1~3の整数を表わし、

Y^aは炭素数1~7のアルキレン、炭素数2~7のアルケニレンまたは炭素数2~7のアルキニレンを表わし、

M^aは i) 単結合または

ii) -D^a-B^a-で示される基を表わし、

D^aは i) -O-または

ii) -S-を表わし、

B^aは i) 炭素数1~4のアルキレン基または

ii) で示される基を表わし、

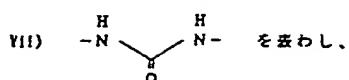
Z^aは i) 単結合、

ii)

iii)

iv)

v)

vi) $-O-$ または

W_a は $-W_{1a}-A_a-W_{2a}-$ で示される基を表わし、

 A_a は i) 単結合またはii) $-E_a-G_a-$ で示される基を表わし、 E_a は i) 単結合、ii) $-O-$ またはiii) $-S-$ を表わし、

G_a は炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環、または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環を表わし、

 W_{1a} と W_{2a} は同じでも異なっていてもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数 1 ~ 4 のアルキレン、

iii) 炭素数 2 ~ 4 のアルケニレンまたは

iv) 炭素数 2 ~ 4 のアルキニレンを表わし、

 R^{4a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、 R^{5a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたはアミノ基を表わし、 R^{6a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、 R^{7a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、 R^{8a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、 R^{9a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたはベンジル基を表わす。ただし i) D_a は Y_a に結合し、 B_a は Z_a に結合し、ii) E_a は W_{1a} に結合し、 G_a は W_{2a} に結合し、

iii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A_a が $-O-G_a-$ または $-S-G_a-$ を表わす場合、 W_{1a} は単結合を表わさず、v) 5 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、7 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを表わし、8 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、 R^{2a} がメチルを表わし、 R^{3a} が水素原子を表わし、 R^{4a} が水素原子を表わし、 R^{5a} が水素原子を表わし、 $-Y_a-M_a-Z_a-W_a-$ が炭素数 1 ~ 3 の

直鎖状アルキレン基を表わす化合物を除く。) で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩。

2) G_a が炭素数 4 ~ 10 の炭素環または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数 4 ~ 10 の炭素環である特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。3) G_a がベンゼン環またはナフタレン環または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されているベンゼン環またはナフタレン環である特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。4) Z_a が単結合である特許請求の範囲第 3 項記載の化合物。

5) 化合物が、

4-グアジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒ

ドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル) プチル チオエーテル、

4-グアジノフェニル 2-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]エチルチオエーテル、

3-グアジノフェニル 2-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]エチルチオエーテル、

4-グアジノフェニル 3-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]プロピルエーテル、

3-グアジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]

ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチルエーテル、

4-グアジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチルエーテル、

3-グアジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチルチオエーテル、

4-グアジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチルチオエーテル、または

4-グアジノフェニル 6-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-

イル)-n-ヘキシリル チオエーテル
である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

6) Z_a が $-OCO-$ または $-COO-$ である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

7) 化合物が

2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル 4-グアニジノメチルベンゾエート、

2-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル 4-グアニジノベンゾエート、または

2-エトキシカルボニル-4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル

である特許請求の範囲第6項記載の化合物。

8) Z_a が $-NCO-$ または $-CON-$ $\overset{R^{9a}}{\underset{1}{|}}$ である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

9) 化合物が

$N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミド、$

$N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル]-3-エトキシカルボニル-5-グアニジノベンズアミド、$

$N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド、$

$N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エト$

キシ】フェニル] -4-グアニジノシンナムアミド、

N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブチル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[3-トリフルオロメチル-4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブチルチオ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブチルチオ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[3-トリフルオロメチル-4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-エトキシカルボニル-5-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,

7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノフェノキシアセトアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-メチル-N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,

2-b] ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)ブチルチオ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル、エーテル、

記載の化合物。

1 1) 化合物が

4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル、エーテル、

4-グアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブチル エーテル、

2-トリフロオロメチル-4-グアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブチル エーテル、または

4-グアニジノフェニル 2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル

である特許請求の範囲第10項記載の化合物。

-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]-3-グアニジノ-5-エトキシカルボニルベンズアミド、または

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブチルチオ]フェニル]-3-グアニジノ-5-エトキシカルボニルベンズアミド

である特許請求の範囲第8項記載の化合物。

1 0) Z_a が-O-である特許請求の範囲第3項

1 2) Z_a が-NHCONH-である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

1 3) G_a が炭素数4~7のシクロアルカン環または1個から3個の炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシ、ハロゲン、-COOR^{7a}で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4~7のシクロアルカン環である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

1 4) G_a が炭素数4~10の複素環または1個から3個の炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシ、ハロゲン、-COOR^{7a}で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4~10の複素環である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

1 5) A_a が単結合である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

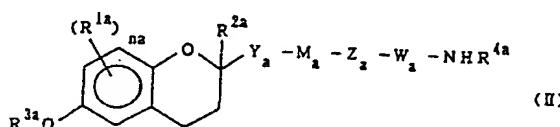
1 6) 化合物が

1-アミノ-3-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-

2 H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル)
エチル] グアニジン、または
1 - アミノ - 3 - [4 - (6 - ヒドロキシ - 2,
5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロー
2 H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル)
ブチル] グアニジン

である特許請求の範囲第15項記載の化合物。

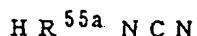
17) i) 一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、

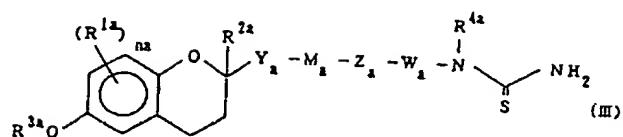
一般式



(式中、R^{55a}は水素原子または炭素数1~4のアルキルを表わす。)

で示される化合物を反応させるか、

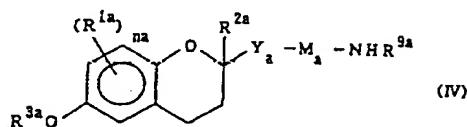
ii) 一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物とハロゲン化メチル、続いてヒドラジンを反応させるか、

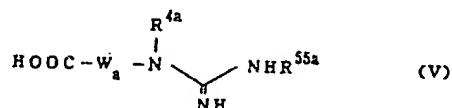
iii) 一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、

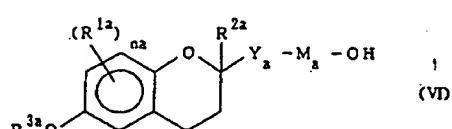
一般式



(式中、W_aとR^{4a}は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わし、R^{55a}は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化反応に付すか、あるいは

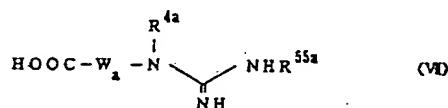
iv) 一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、

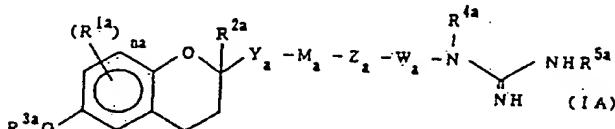
一般式



(式中、W_aとR^{4a}は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わし、R^{55a}は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をエステル化反応を付すことを特徴とする、

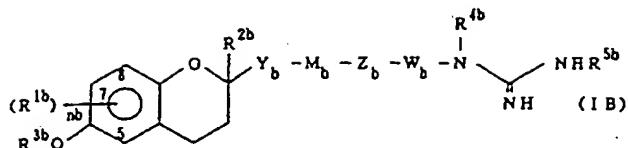
一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物の製造方法。

18) 一般式



(式中、R^{1b}は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒にになって炭素数6の炭素環を表わし、

R^{2b}は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルコキシを表わし、

R^{3b}は水素原子、炭素数2～4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n_bは1～3の整数を表わし、

Y_bは炭素数1～7のアルケン、炭素数2～7のアルケニレンまたは炭素数2～7のアルキニレンを表わし、

M_bは i) 単結合または

ii) -D_b-B_b-で示される基を表わし、

A_bは i) 単結合または

ii) -E_b-G_b-で示される基を表わし、

E_bは i) 単結合、

ii) -O-または

iii) -S-を表わし、

G_bは炭素数4～10の炭素環あるいは複素環、または1個から3個の炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、-COOR^{7a}で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4～10の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1b}とW_{2b}は同じでも異なっていてもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数1～4のアルケン、

iii) 炭素数2～4のアルケニレンまたは

iv) 炭素数2～4のアルキニレンを表わし、

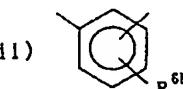
R^{4b}は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{5b}は水素原子、炭素数1～4のアルキルまた

D_bは i) -O-または

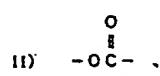
ii) -S-を表わし、

B_bは i) 炭素数1～4のアルキレン基または

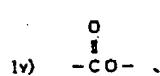


で示される基を表わし、

Z_bは i) 単結合、

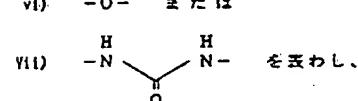


III) -CN-、



V) -N-C-、

VI) -O-または



W_bは-W_{1b}-A_b-W_{2b}-で示される基を表わし、

はアミノ基を表わし、

R^{6b}は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、-COOR^{8b}で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7b}は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{8b}は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{9b}は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはベンジル基を表わす。

ただし i) D_bはY_bに結合し、B_bはZ_bに結合し、

ii) E_bはW_{1b}に結合し、G_bはW_{2b}に結合し、

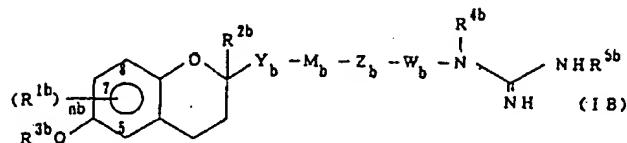
iii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A_bが-O-G_b-または-S-G_b-を表わす場合、W_{1b}は単結合を表わさない

い。)

で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有するメイラーD反応阻害剤。

19) 一般式



(式中、R^{1b}は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒にになって炭素数6の炭素環を表わし、

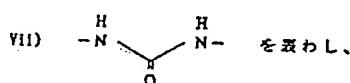
R^{2b}は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルコキシを表わし、

R^{3b}は水素原子、炭素数2～4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n_bは1～3の整数を表わし、

Y_bは炭素数1～7のアルキレン、炭素数2～

vi) -O- または



W_bは-W_{1b}-A_b-W_{2b}-で示される基を表わし、

A_bは i) 単結合または

ii) -E_b-G_b-で示される基を表わし、

E_bは i) 単結合、

ii) -O- または

iii) -S- を表わし、

G_bは炭素数4～10の炭素環あるいは複素環、または1個から3個の炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、-COOR^{7a}で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4～10の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1b}とW_{2b}は同じでも異なっていてもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数1～4のアルキレン、

iii) 炭素数2～4のアルケニレンまたは

7のアルケニレンまたは炭素数2～7のアルケニレンを表わし、

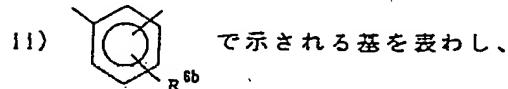
M_bは i) 単結合または

ii) -D_b-B_b-で示される基を表わし、

D_bは i) -O- または

ii) -S- を表わし、

B_bは i) 炭素数1～4のアルキレン基または



Z_bは i) 単結合、

ii) $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、

iii) $-\text{OR}^{9b}$ 、

iv) $-\text{CN}-$ 、

v) $-\text{CO}-$ 、

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{R}^{9b}\text{O} \end{array}$ 、

vi) $-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、

iv) 炭素数2～4のアルキニレンを表わし、

R^{4b}は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{5b}は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはアミノ基を表わし、

R^{6b}は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、-COOR^{8b}で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7b}は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{8b}は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{9b}は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはベンジル基を表わす。

ただし i) D_bはY_bに結合し、B_bはZ_bに結合し、

ii) E_bはW_{1b}に結合し、G_bはW_{2b}に結合し、

III) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

IV) A_b が $-O-C_b-$ または $-S-C_b-$ を表す場合、 W_{1b} は単結合を表わさない。)

で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗酸化剤。

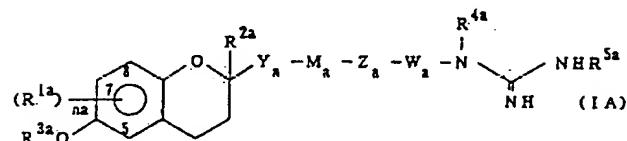
3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は医薬として有用なベンゾピラン誘導体に関する。

さらに詳しくは、本発明は

1) 一般式



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

化剤に関する。

[発明の背景]

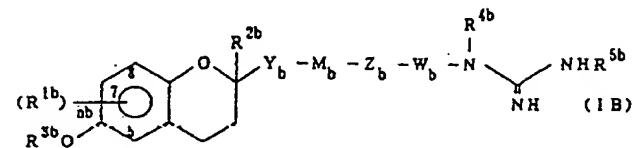
1912年、メイラード (Maillard) は、アミノ酸と還元糖の混合物を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した [Maillard,L.C., Compt. Rend. Soc. Bio., 72, 599 (1912)]。これはアミノ酸と糖との反応によるものであり、その後この反応が生体内でも起こりうることを示唆した。

1968年に至り、ラーバー (Rahbar) はヘモグロビンの小成分である HbA1c が糖尿病患者において増加することを報告した [Rahbar,S., Clin. Chim. Acta., 22, 296 (1968)]。後にこの HbA1c の化学構造は β 鎮 N 末端バリンにグルコースがアマドリ (Amadori) 転位した型で結合していること [Koenig,R.J., Blobstein,S.H., & Cerami,A.J., Biol. Chem., 252, 2992 (1977)]、およびこの反応は非酵素的 (nonenzymatic) に起こること [Stevens,V.J., Viassara,H., Abati,A., & Cerami,A.J., Biol. Chem., 252, 2998 (1977)] などが明らかにされたことによってメイラード反応が生体内で

で示されるベンゾピラン誘導体およびその酸付加塩、

2) それらの製造方法、および

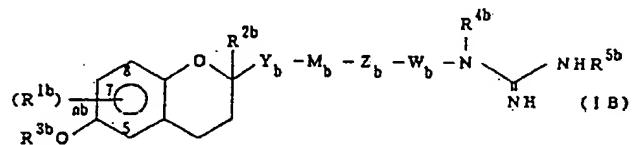
3) (IA) で示される化合物を含む、一般式



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤、および

4) (IA) で示される化合物を含む、一般式



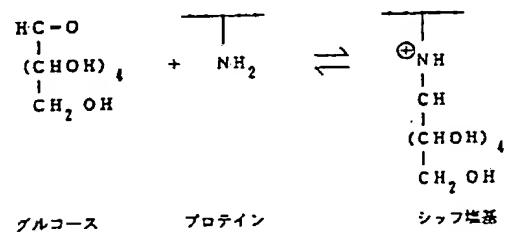
(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

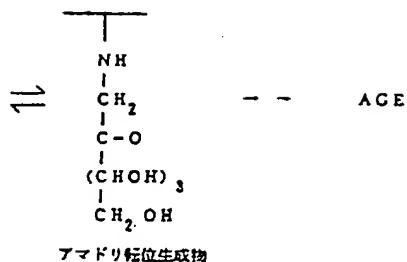
で示される化合物を有効成分として含有する抗酸

起っていることが確認された。

メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション (glycosylation) を起こし、アマドリ転位生成物を形成することに始まる。これがさらに進行するとタンパク質は架橋重合 [この重合物を進行したグリコシル化生成物 (AGE と略記する。) という。] し、その溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色していく。

AGE 生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えばブラウンリー (Brownlee) らによると以下の通りである (Brownlee,M. et al., Science, 232, 1629 (1986))。





アマドリ転位生成物

アマドリ転位生成物

リジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎糸球体基底膜、皮膚腱などでグルコースとの結合物の存在が見い出されており [Monnier, V. M., Stevens, V. J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London]、血管壁の硬化にも関連があると考えられている [Rosenburg, H., Modrak, J. B., Hassing, J. H., Alt-Tark, W. A., & Stohs, S. J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 91, 498 (1979)]。

また糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる [Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)]。

このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢（老化）に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられている。

また、最近の研究では、蛋白のグリコシル化にフリーラジカルが関与している可能性があるということが報告されている [Diabete & Metabolism

すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現れること [Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)] が判明している。

眼球レンズのクリスタリンは、いったん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こると、立体構造に変化が生じ、分子内 S-H 基に酵素が関与して S-S 結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病生白内障の場合、グルコースとの結合は正常の10倍にも達し、分子内 S-S 結合も増加する [Monnier, V. M. & Cerami, A., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)]。

クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、蛍光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している [Chiou, S. H., Chylack, L. T., Jr., Tung, V. H., & Bunn, F. J., Biol. Chem. 256, 5176 (1981)]。

結合組織に存在するコラーゲン、エラスタンは

(Paris). 14, 25-30 (1988)]。

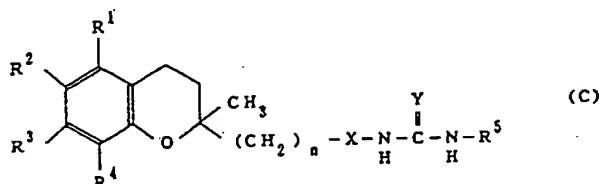
【従来の技術】

以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、プラウシャーらはアミノグアニジンがインピトロ (in vitro)において、メイラード反応を阻止すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁におけるAGE (Advanced Glycosylation End products) の生成が抑制されることを示した [Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。そしてその作用メカニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基（グアニジノ基に結合した）がアマドリ転位生成物中の活性カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

さらに特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基（グアニジノ基に結合したアミノ基）を有する化合物からなる二次グリコシル化最

終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 α -ヒドラジノヒスチジンおよびリジンが開示されている。

また、本発明化合物と構造が同じか、あるいは本発明化合物に構造的に類似する化合物としては、
①特開昭61-260077号明細書に、一般式

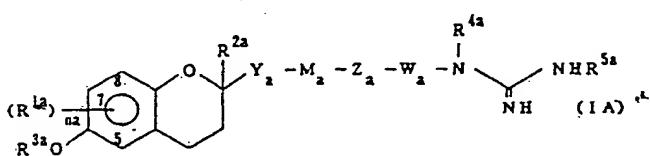


(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を表わし、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を表わし、 R^3 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表わし、 X はメチレン基またはカルボニル基を表わし、 Y は硫黄原子またはイミノ基を表わし、 n は 0、1 または 2 の整数を表わす。) で示される化合物群が抗消化性潰瘍剤として有用

さらに研究を進めた結果、本発明化合物はメイラード反応阻害作用だけでなく、抗酸化作用をも有するということも見い出した。

従って本発明は

1) 一般式



(式中、 R^{1a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、または 7 位と 8 位の炭素原子と一緒にになって炭素数 6 の炭素環を表わし、

R^{2a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを表わし、

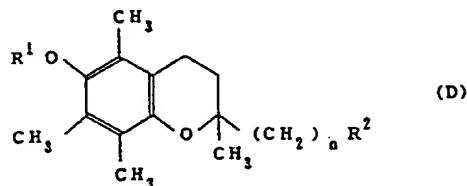
R^{3a} は水素原子、炭素数 2 ~ 4 のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n_a は 1 ~ 3 の整数を表わし、

Y_a は炭素数 1 ~ 7 のアルキレン、炭素数 2 ~

である旨開示されており、

②特開昭62-169726号明細書には、一般式



(式中、 R^1 は水素を表わし、 R^2 は水酸基、グアニジノカルボニル基を表わし、 n は 1 ~ 3 の整数を示す。)

で示される化合物群がラーリポキシゲナーゼ阻害剤として有用である旨開示されている。

[発明の開示]

本発明者らは、メイラード反応に対して優れた抑制作用を有し、かつ安全性の高い化合物を探索しており、すでにアミノグアニジン誘導体の出願（特願昭63-101365号参照）等を行なっている。そして、最近の研究により、アミノグアニジン誘導体にクロマン骨格を導入した本発明化合物もまたその目標を達成することを見い出した。また、

7 のアルケニレンまたは炭素数 2 ~ 7 のアルキレンを表わし、

M_a は 1) 単結合または

ii) $-D_a - B_a -$ で示される基を表わし、

D_a は i) $-O-$ または

ii) $-S-$ を表わし、

B_a は 1) 炭素数 1 ~ 4 のアルキレン基または

ii)  で示される基を表わし、

Z_a は 1) 単結合、

ii) $-OC-$ 、

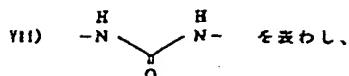
iii) OR^{9a} 、

iv) $-CN-$ 、

v) $-CO-$ 、

vi) $R^{9a}O$ 、

vii) $-N-C-$ 、

vi) $-O-$ または

W_a は $-W_{1a}-A_a-W_{2a}-$ で示される基を表わし、

 A_a は 1) 単結合またはii) $-E_a-G_a-$ で示される基を表わし、 E_a は 1) 単結合、ii) $-O-$ またはiii) $-S-$ を表わし、

G_a は炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環、または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環を表わし、

 W_{1a} と W_{2a} は同じでも異なっていてもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数 1 ~ 4 のアルケン、

iii) 炭素数 2 ~ 4 のアルケニレンまたは

iii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A_a が $-O-G_a-$ または $-S-G_a-$ を表わす場合、 W_{1a} は単結合を表わさず、

v) 5 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

7 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを表わし、

8 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

 R^{2a} がメチルを表わし、 R^{3a} が水素原子を表わし、 R^{4a} が水素原子を表わし、 R^{5a} が水素原子を表わし、 $-Y_a-M_a-Z_a-W_a-$ が炭素数 1 ~ 3 の

iv) 炭素数 2 ~ 4 のアルケニレンを表わし、

R^{4a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

R^{5a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたはアミノ基を表わし、

R^{6a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

R^{8a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

R^{9a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたはベンジル基を表わす。

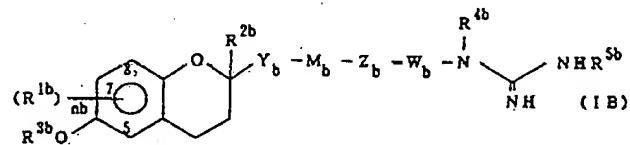
ただし i) D_a は Y_a に結合し、 B_a は Z_a に結合し、

ii) E_a は W_{1a} に結合し、 G_a は W_{2a} に結合し、

直鎖状アルケニレン基を表わす化合物を除く。) で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩、

2) それらの製造方法、

3) 一般式



(式中、 R^{1b} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、または 7 位と 8 位の炭素原子と一緒になって炭素数 6 の炭素環を表わし、

R^{2b} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを表わし、

R^{3b} は水素原子、炭素数 2 ~ 4 のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n_b は 1 ~ 3 の整数を表わし、

Y_b は炭素数 1 ~ 7 のアルケン、炭素数 2 ~

7のアルケニレンまたは炭素数2～7のアルキニ
レンを表わし、

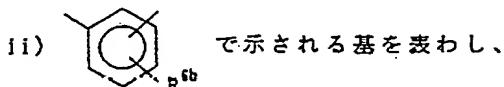
M_b は 1) 単結合または

11) $-D_b - B_b -$ で示される基を表わ
し、

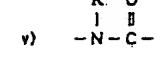
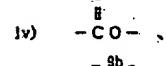
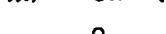
D_b は 1) $-O-$ または

11) $-S-$ を表わし、

B_b は 1) 炭素数1～4のアルキレン基または



Z_b は 1) 単結合、



1v) 炭素数2～4のアルキニレンを表わ
し、

R^{4b} は水素原子または炭素数1～4のアルキル
を表わし、

R^{5b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたは
アミノ基を表わし、

R^{6b} は水素原子、炭素数1～4のアルキル、
炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、
 $-COOR^{8b}$ で示される基、トリハロメチルまたは
アセトアミド基を表わし、

R^{7b} は水素原子または炭素数1～4のアルキル
を表わし、

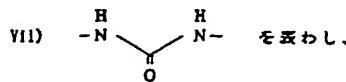
R^{8b} は水素原子または炭素数1～4のアルキル
を表わし、

R^{9b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたは
ベンジル基を表わす。

ただし 1) D_b は Y_b に結合し、 B_b は Z_b に
結合し、

11) E_b は W_{1b} に結合し、 (G_b) は W_{2b} に
結合し、

vi) $-O-$ または



W_b は $-W_{1b} - A_b - W_{2b} -$ で示される基を表
わし、

A_b は 1) 単結合または

11) $-E_b - G_b$ で示される基を表わし、

E_b は 1) 単結合、

11) $-O-$ または

111) $-S-$ を表わし、

G_b は炭素数4～10の炭素環あるいは複素環、
または1個から3個の炭素数1～4のアルキル、
炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、
 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたは
アセトアミド基で置換されている炭素数4～
10の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1b} と W_{2b} は同じでも異なっていてもよく、

1) 単結合、

11) 炭素数1～4のアルキレン、

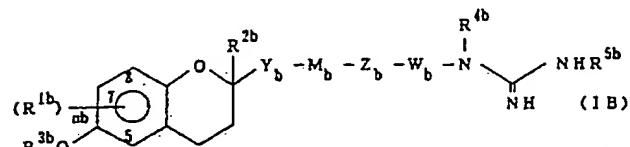
111) 炭素数2～4のアルケニレンまたは

111) アルケニレンまたはアルキニレン中の
二重結合または三重結合は直接酸素
原子に結合せず、

iv) A_b が $-O-G_b$ または $-S-G_b$ を
表わす場合、 W_{1b} は単結合を表わさな
い。)

で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加
塩を有効成分として含有するメイラー反応阻害
剤、および

4) 一般式



(式中、 R^{1b} は水素原子、炭素数1～4のアルキ
ル、炭素数1～4のアルコキシ、または7位と8
位の炭素原子と一緒にになって炭素数6の炭素環を
表わし、

R^{2b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまた

は炭素数1～4のアルコキシを表わし、

R^{3b} は水素原子、炭素数2～4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n_b は1～3の整数を表わし、

Y_b は炭素数1～7のアルキレン、炭素数2～7のアルケニレンまたは炭素数2～7のアルキニレンを表わし、

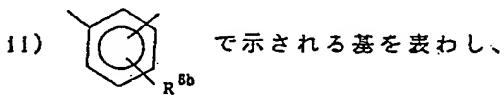
M_b は 1)単結合または

II) $-D_b - B_b -$ で示される基を表わし、

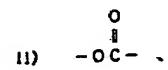
D_b は 1) $-O-$ または

II) $-S-$ を表わし、

B_b は 1)炭素数1～4のアルキレン基または



Z_b は 1)単結合、



10の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1b} と W_{2b} は同じでも異なっていてもよく、

1)単結合、

II)炭素数1～4のアルキレン、

III)炭素数2～4のアルケニレンまたは

IV)炭素数2～4のアルキニレンを表わし、

R^{4b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

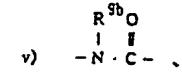
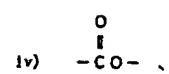
R^{5b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはアミノ基を表わし、

R^{6b} は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8b}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

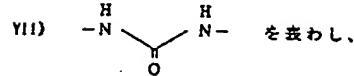
R^{7b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{8b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{9b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまた



VI) $-O-$ または



W_b は $-W_{1b}-A_b-W_{2b}-$ で示される基を表わし、

A_b は 1)単結合または

II) $-E_b-G_b-$ で示される基を表わし、

E_b は 1)単結合、

II) $-O-$ または

III) $-S-$ を表わし、

G_b は炭素数4～10の炭素環あるいは複素環、または1個から3個の炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4～

はベンジル基を表わす。

ただし 1) D_b は Y_b に結合し、 B_b は Z_b に結合し、

II) E_b は W_{1b} に結合し、 G_b は W_{2b} に結合し、

III) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

IV) A_b が $-O-G_b-$ または $-S-G_b-$ を表わす場合、 W_{1b} は単結合を表わさない。)

で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗酸化剤に関する。

[先行技術との比較]

本発明化合物の一部は、一般式(C)および(D)で示される化合物と構造が類似しているか、または同一である。しかしながら、一般式(C)で示される化合物群は抗消化性潰瘍剤、一般式(D)で示される化合物群は5-リポキシゲナーゼ阻害剤として有用である旨、開示されている。

したがってこれらの薬効および用途からは、本発明化合物がメイラード反応阻害剤作用および抗酸化作用を有するということは全く予期できない。なお、一般式 (IA) で示される化合物は開示されていない。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

一般式 (IA) および (IB) 中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 G_a および G_b 中の置換基が表わす炭素数 1～4 のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。

メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。 B_a 、 B_b 、 W_{1a} 、 W_{1b} 、 W_{2a} および W_{2b} が表わす炭素数 1～4 のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。

一般式 (IA) および (IB) 中、 Y_a および Y_b が表わす炭素数 2～7 のアルケニレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびこれらの異性体基中に二重結合を 1 または 2 個含んだ基であり、 W_{1a} 、 W_{1b} 、 W_{2a} および W_{2b} が表わす炭素数 2～4 のアルケニレン基とは、ビニレン、プロベニレン、1-ブチニレン、1,3-ブタジエニレン基およびこれらの異性体基である。

一般式 (IA) および (IB) 中、 Y_a および Y_b が表わす炭素数 2～7 のアルキニレン基とは、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 G_a および G_b 中の置換基が表わす炭素数 1～4 のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。

R^{1a} および R^{1b} が 7 位と 8 位の炭素原子と一緒にになって表わす炭素数 6 の炭素環とは、ベンゼン環およびこれら的一部または全部が飽和している環であり、いずれの環も好ましい。また R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} および R^{8b} は水素原子も好ましく、 R^{9a} および R^{9b} は水素原子またはベンジルも好ましい。

一般式 (IA) および (IB) 中、 R^{3a} および R^{3b} が表わす炭素数 2～4 のアシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリルおよびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。 R^{3a} および R^{3b} は水素原子およびベンゾイル基も好ましい。 R^{5a} および R^{5b} は水素原子もアミノ基も好ましい。

一般式 (IA) および (IB) 中、 Y_a および Y_b が表わす炭素数 1～7 のアルキレン基とは、

エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ベンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびこれらの異性体基中に三重結合を 1 または 2 個含んだ基であり、 W_{1a} 、 W_{1b} 、 W_{2a} および W_{2b} が表わす炭素数 2～4 のアルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、1-ブチニレン、1,3-ブタジニレン基およびこれらの異性体基である。

一般式 (IA) および (IB) 中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 G_a および G_b 中の置換基が表わすトリハロメチル基とは、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリヨードメチル基であり、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、いずれも好ましい。また、 R^{6a} および R^{6b} は水素原子、アセトアミド基も好ましく、 G_a および G_b 中の置換基はアセトアミド基も好ましく、 G_a および G_b は無置換の炭素環または複素環も好ましい。

一般式 (IA) および (IB) 中、 G_a および G_b が表わす炭素数 4～10 の炭素環とは、一部

あるいは全部が飽和していてもよい、単環もしくは二環の芳香族環をいう。これらの環としては、例えばベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン環およびこれら的一部または全部が飽和している環である。好ましくはベンゼン環、ナフタレン環および炭素数4~7のシクロアルカン環であり、より好ましくはベンゼン環およびシクロヘキサン環である。

一般式 (IA) および (IB) 中、 G_a および G_b が表わす炭素数4~10の複素環とは、一部あるいは全部が飽和していてもよい単環もしくは二環の複素環をいう。

これらの環としては、例えば、フラン、チオフエン、ビロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インドリジン、クロメン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、インダゾール、キナゾ

リン、シンノリン、キノキサリン、フタラジン、ブテリジン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。

また A_a 、 A_b 、 W_{1a} 、 W_{1b} 、 W_{2a} および W_{2b} は単結合も好ましい。

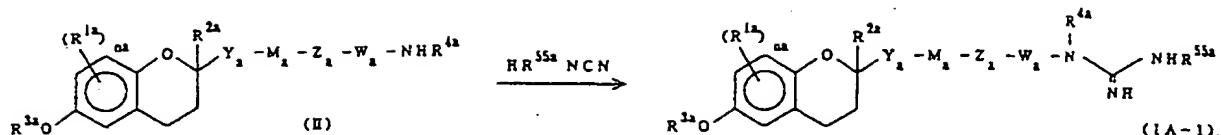
一般式 (IA) および (IB) で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。酸付加塩は、一般式 (IA) および (IB) で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

[本発明化合物の製造方法]

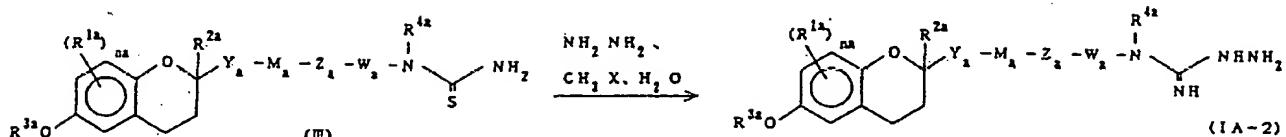
一般式 (IA) で示される本発明化合物は、以下に示す経路を用いて製造することができる。

また、一般式 (IB) で示される本発明化合物も一般式 (IA) の化合物と同様の経路により製造することができる。

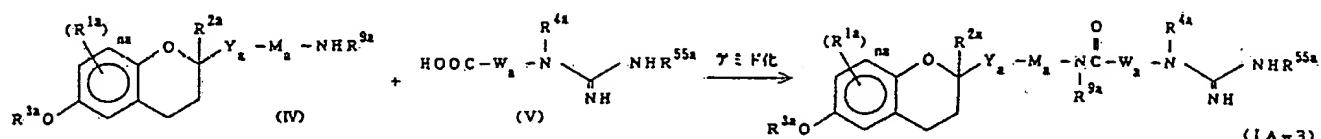
経路1:



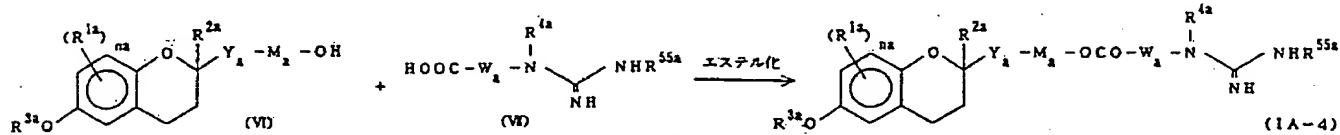
経路2:



経路3:



経路4:



(式中、R^{55a}は水素原子または炭素数1~4のアルキル基を表わし、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

経路1は、例えば不活性有機溶媒(エタノール、メタノール等)中で行なわれる。

経路2は、例えば不活性有機溶媒(エタノール、メタノール等)中、ハロゲン化メチル(ヨウ化メチル等)を反応させた後、ヒドラジンを反応させることにより行なわれる。

経路3はアミド化である。例えば、

(I) 不活性有機溶媒(塩化メチレン、トルエン等)中、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または2-クロロ-1-メチルビリジニウムヨードおよび三級アミン(トリエチルアミン等)を用いて0℃~50℃の温度で反応させるか。

(II) 不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等)中、一般式(V)の酸に相当する酸クロライドを一般式(IV)で示される所望のアミンを-10℃~40℃の温度

で反応させるか、

(III) 不活性溶媒(ジメチルホルムアミド)中、ショウ酸塩化物により一般式(V)の酸を相当する活性エステル体にし、これを一般式(IV)で示される所望のアミンと-20℃~0℃の温度で反応させることにより行なわれる。

経路4はエステル化である。例えば、

(I) 不活性溶媒(ジメチルホルムアミド(DMF)等)中、DCC、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン等)の存在下、0℃~50℃の温度で行なうか、

(II) 不活性溶媒(DMF等)中、一般式(VII)の酸に相当する酸クロライドに一般式(VI)で示される所望のアルコールを-10℃~40℃の温度で反応させるか、

(III) 不活性溶媒(DMF等)中、ショウ酸塩化物により一般式(VII)の酸を相当する活性エステル体にし、これを一般式(VI)で示される所望のアルコールと-20℃~0℃の温度で反応させることにより行なわれる。

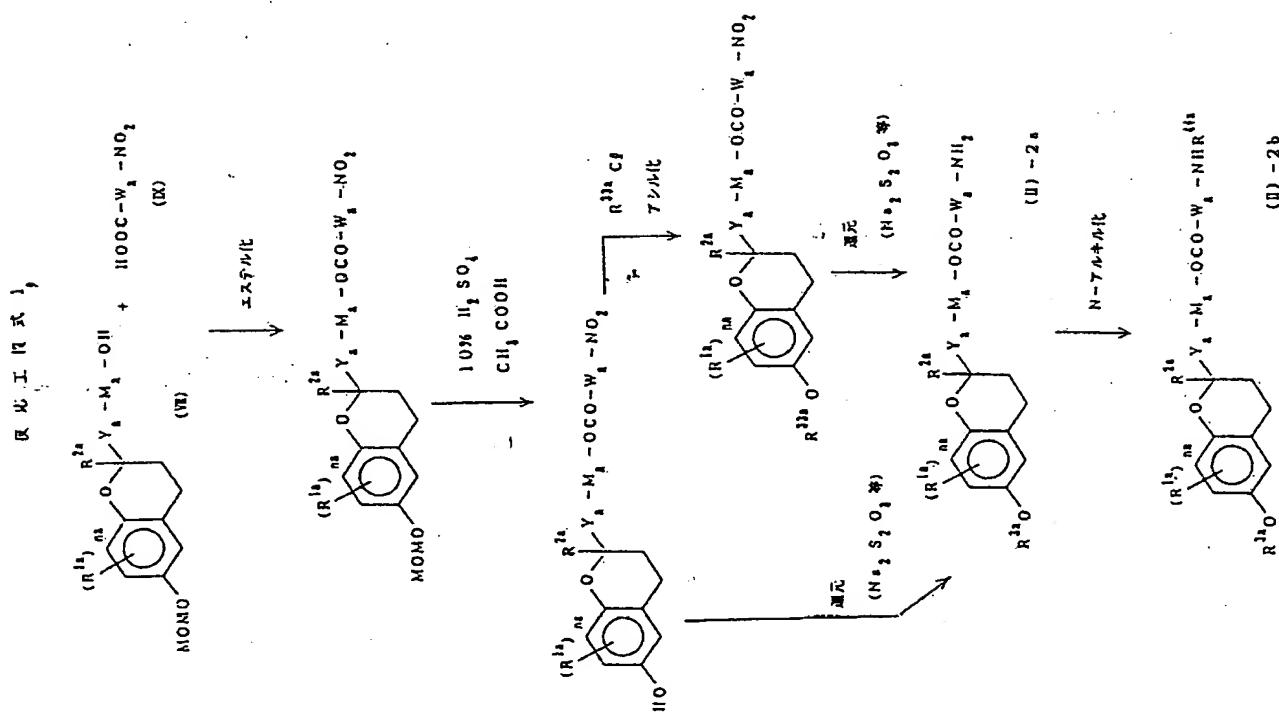
【出発物質】

本発明における一般式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)および(VII)で示される原料化合物は公知であるか、または以下の反応工程式1～12に示す経路により製造することができる。

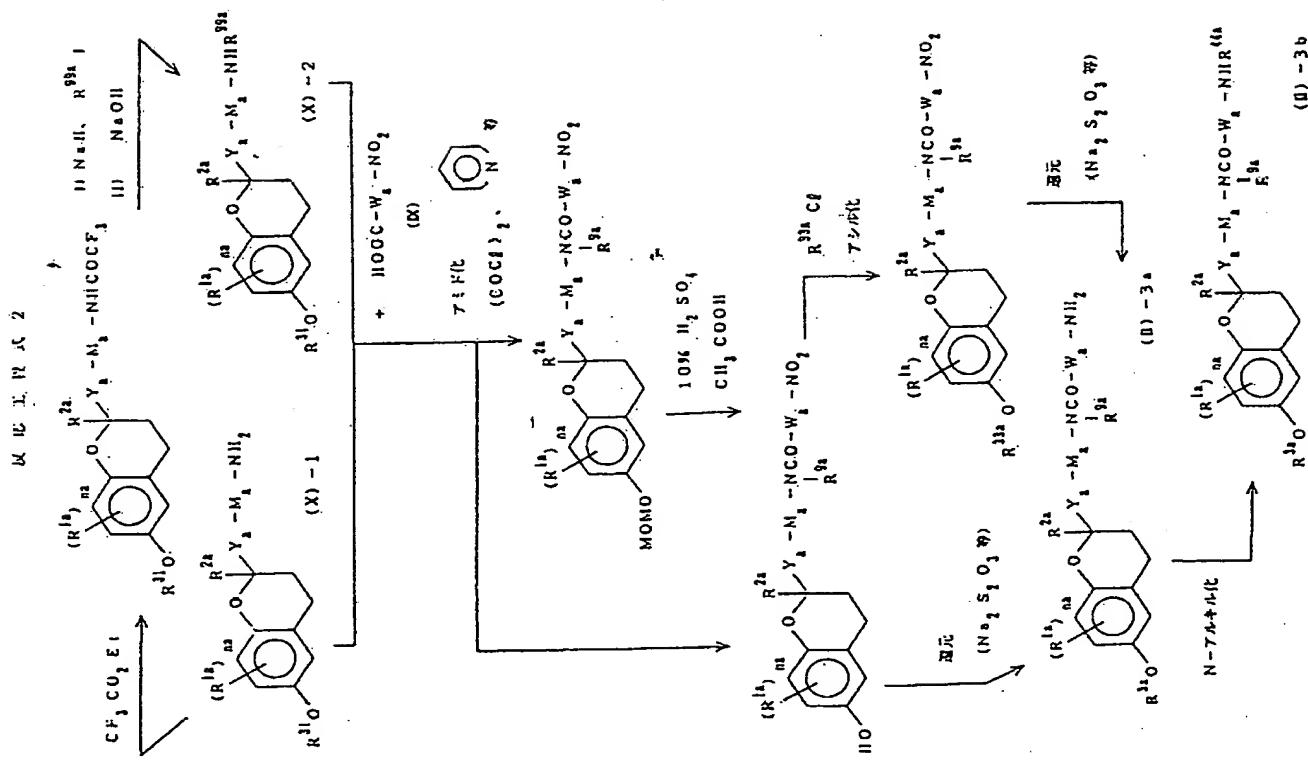
すなわち、一般式(II)で示される化合物のうち、

(II)-1 : M_a と Z_a が単結合を表わし、かつ W_a が単結合、炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基またはアルキニレン基を表わす化合物(II)-1は公知であるか、もししくは公知化合物より、公知の方法で容易に製造することができ、

(II)-2 : Z_a が $-OCO-$ を表わす化合物(II)-2は、反応工程式1に示す経路で製造することができる。

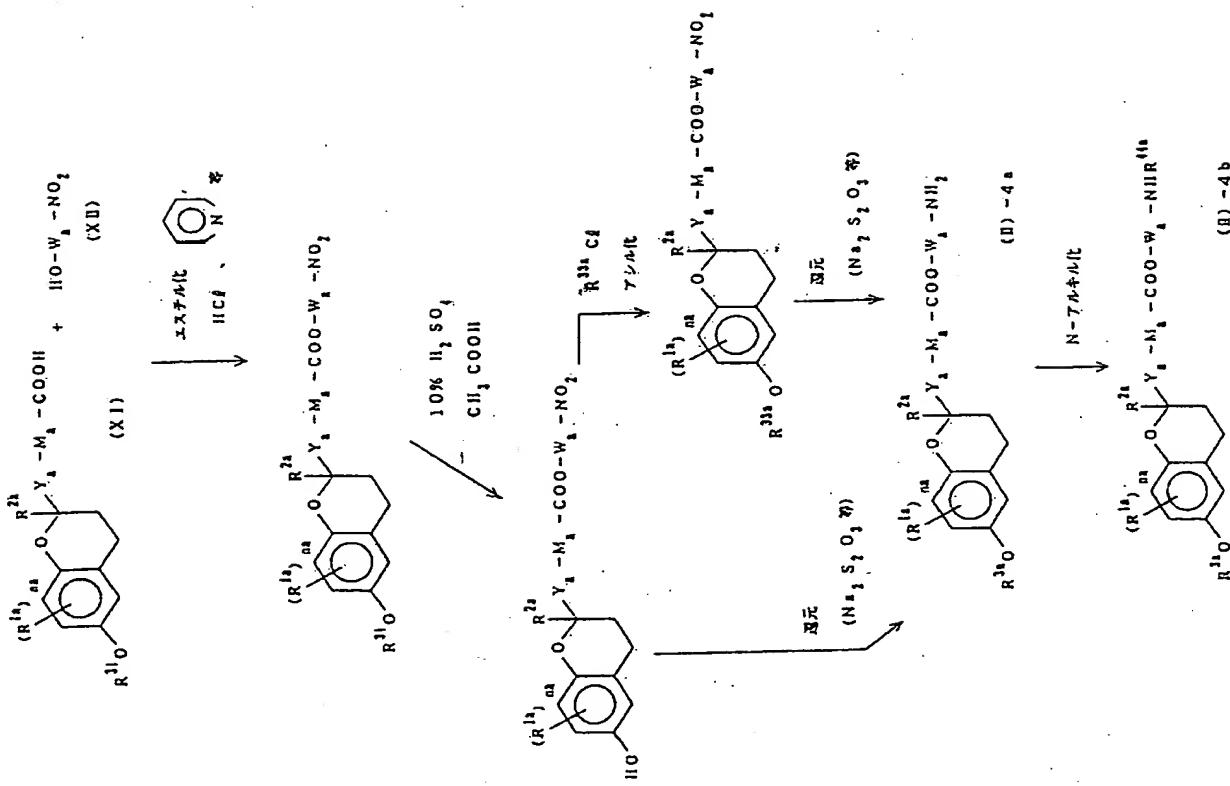


(II) - 3 : Z_a が $-NR^{9a}CO-$ を表わす化合物
 物 (II) - 3 は反応工程式 2 に示す経路で製造することができる。

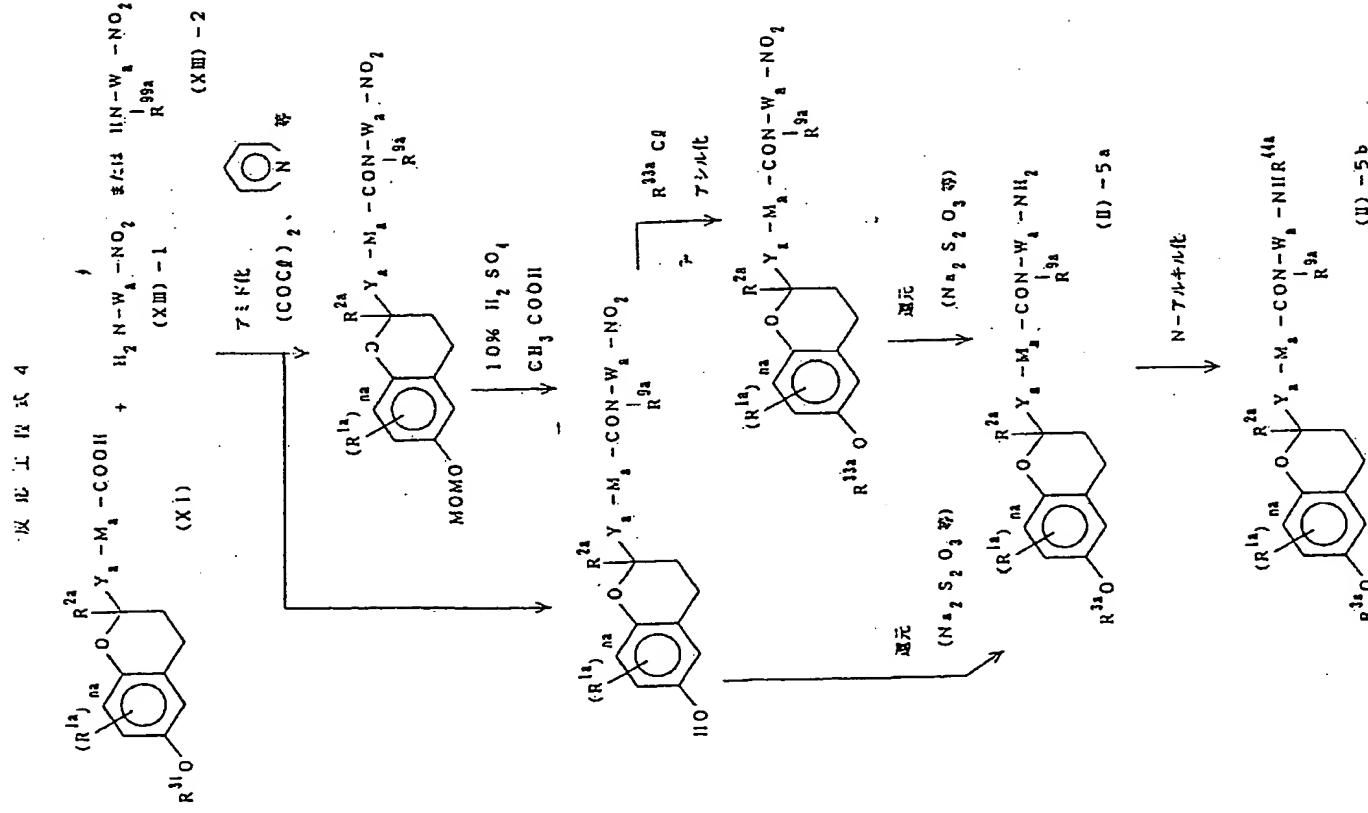


(II) - 4 : Z_a が $-COO-$ を表わす化合物(II) - 4 は反応工程式 3 に示す経路
で製造することができる。

反応工程式 3



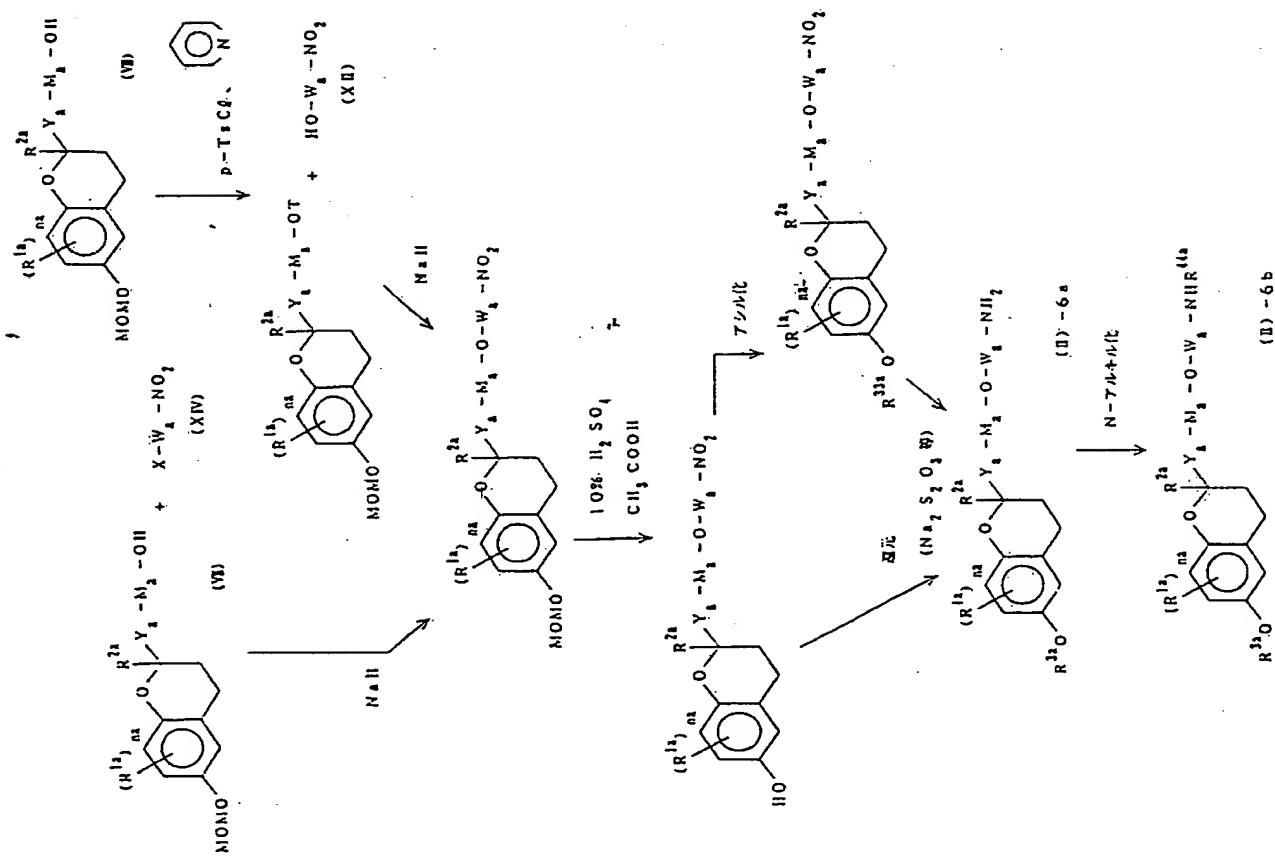
(II) - 5 : Z_a が $-CONR^{9a}-$ を表わす化合物
物 (II) - 5 は反応工程式 4 に示す経
路で製造することができる。

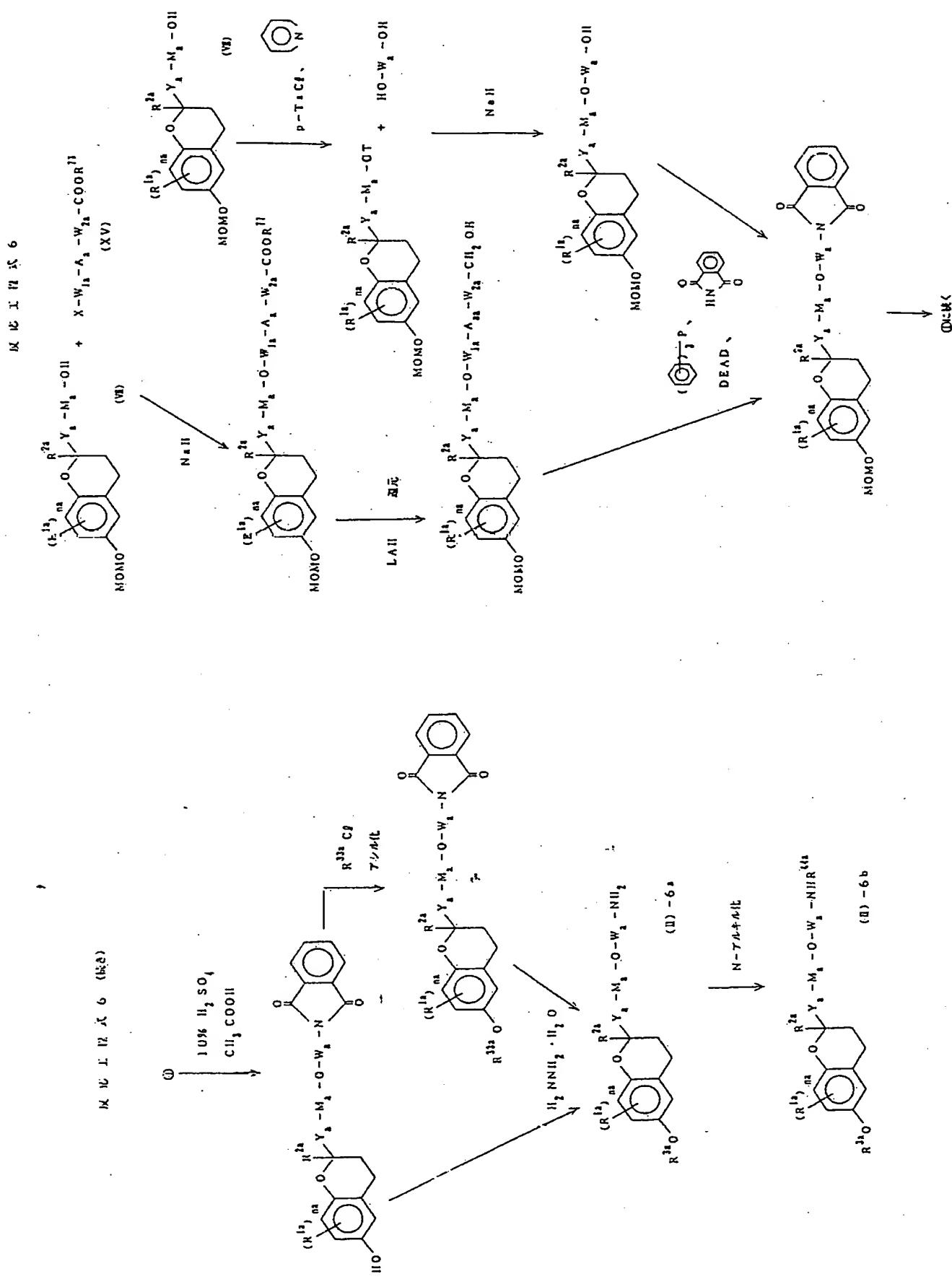


(II) - 6 : Z_a が - O - を表わす化合物

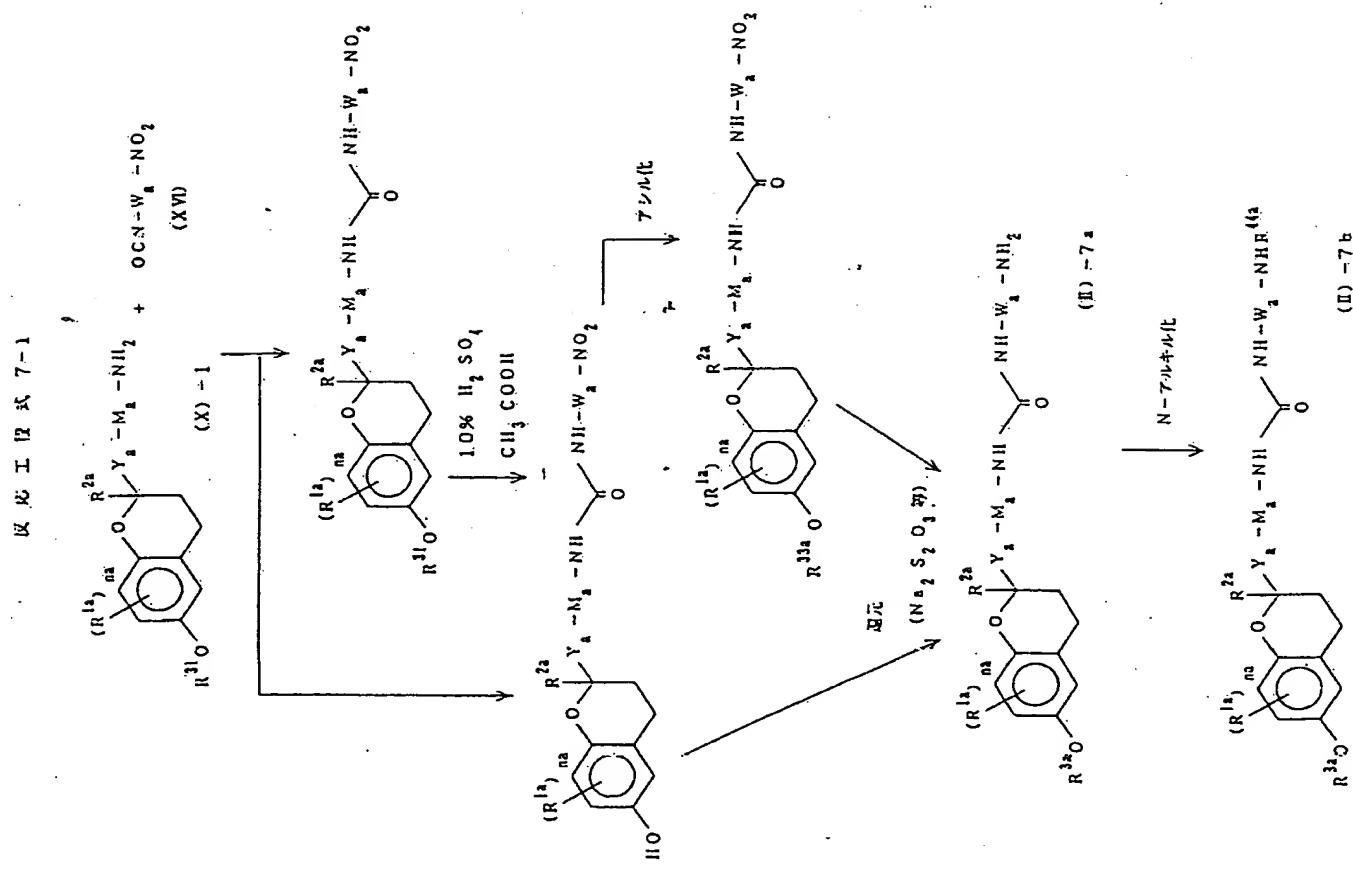
(II) - 6 は反応工程式 5 および 6 に示す経路で製造できる。

反応工程式 5

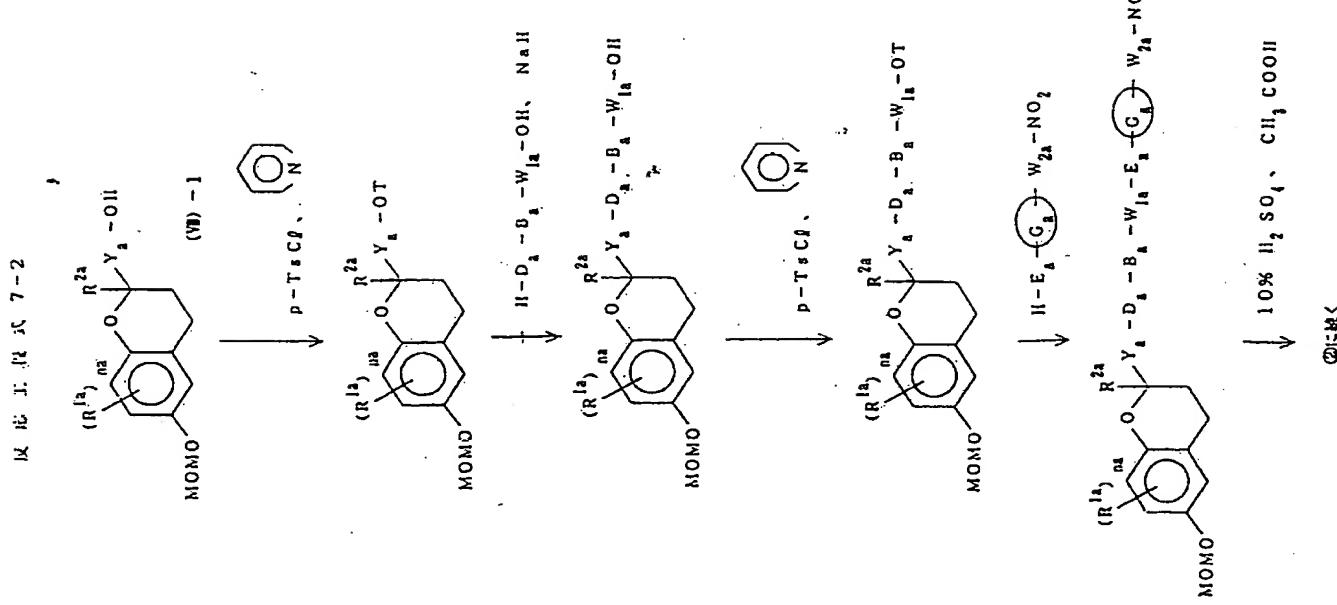




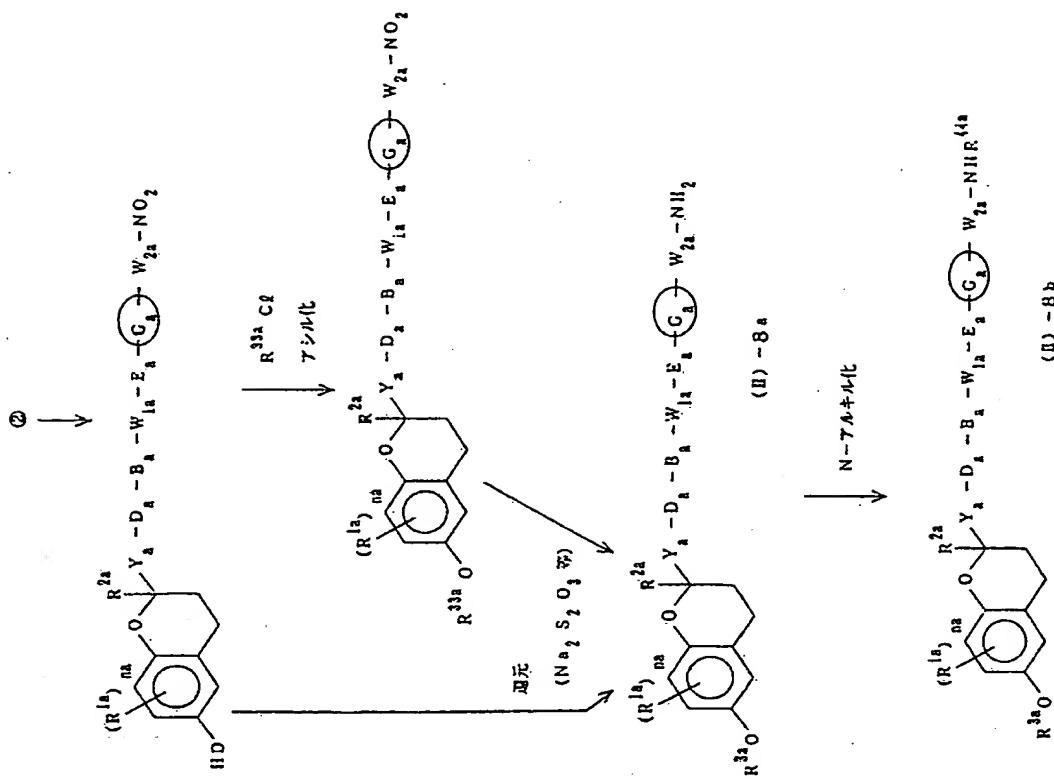
(II) - 7 : Z_a が $-NHCONH-$ を表わす
化合物 (II) - 7 は反応工程式 7 - 1
に示す経路で製造できる。



(II) - 8 : Z_a が単結合を表わし、 M_a が
 $-D_a - B_a -$ で示される基を表わし、
 A_a が $-E_a - \text{G}_a -$ で示される基を表
 わす化合物 (II) - 8 は、反応工程式
 7 - 2 に示す経路で製造するこ^と
 ができる。

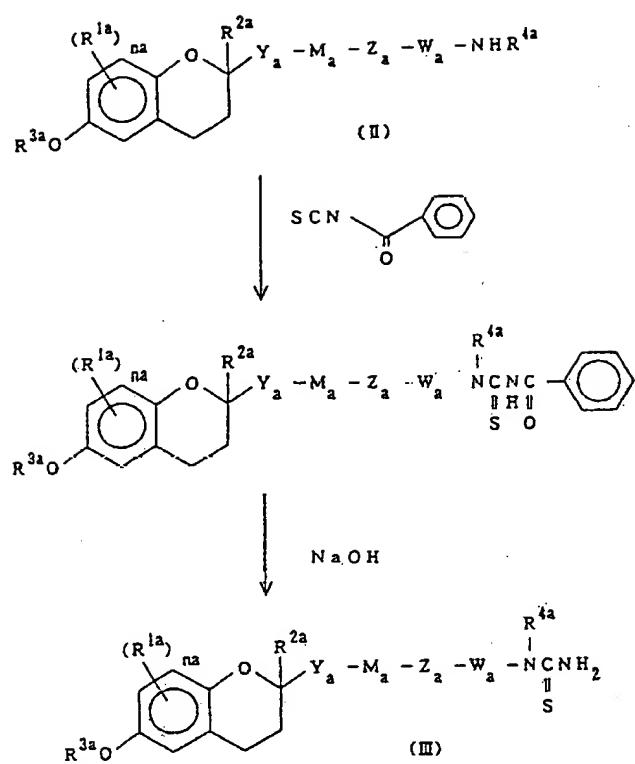


反応工程式 7-2 (a,b)



一般式(Ⅲ)で示される化合物は、一般式(Ⅱ)
で示される化合物から反応工程式8に示す経路で
製造することができる。

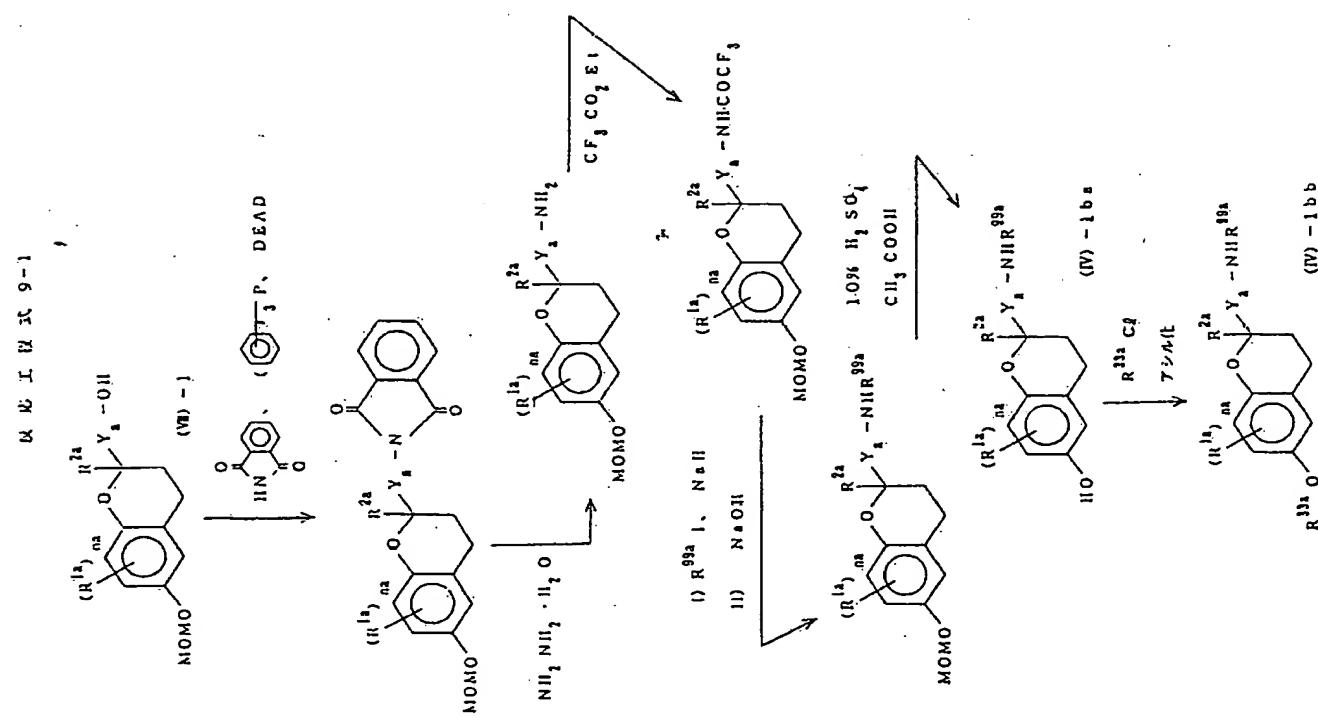
反応工程式 8



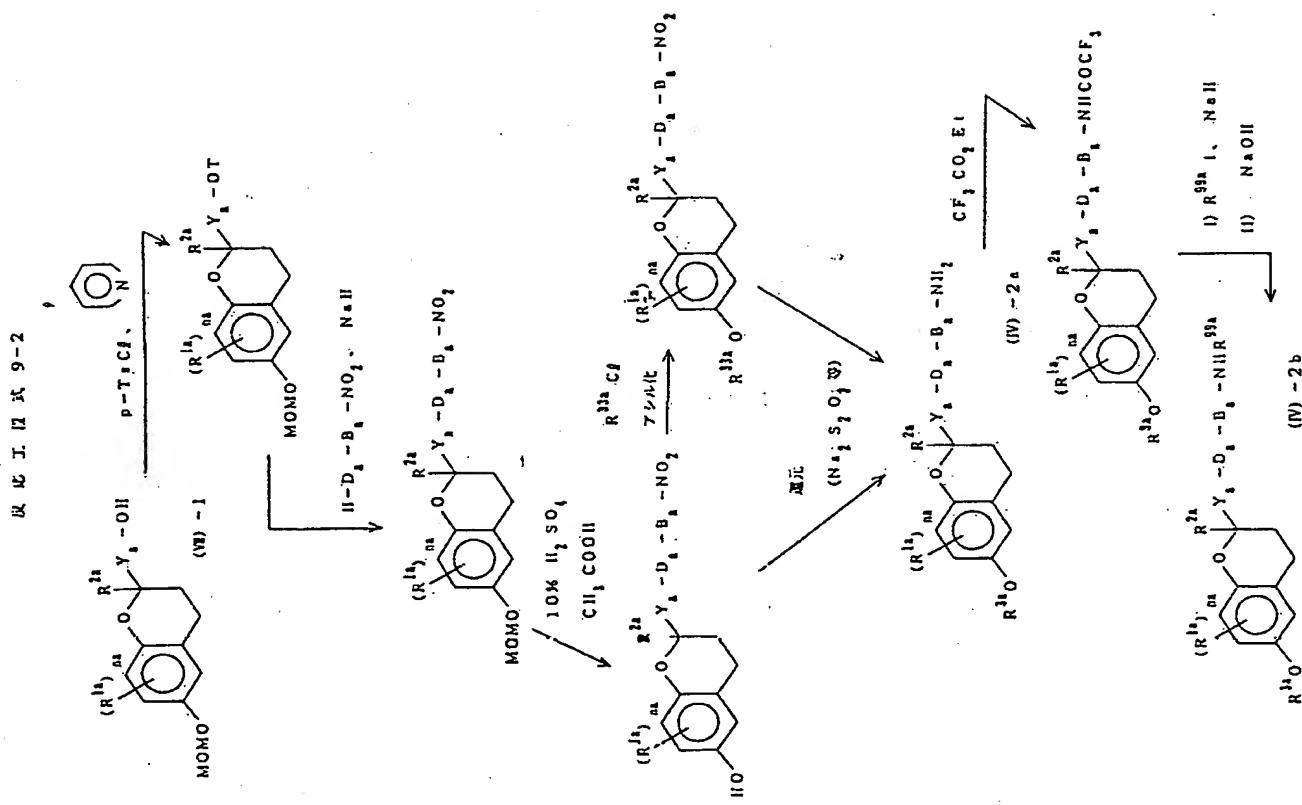
一般式 (IV) で示される化合物のうち、

(IV) - 1 : M_a が単結合を表わし、 R^{9a} が水素原子を表わす化合物 (IV) - 1 a は公知であるか、もしくは公知化合物より、公知の方法で容易に製造することができ、

M_a が単結合を表わし、 R^{9a} が炭素数 1 ~ 4 のアルキル基またはベンジル基を表わす化合物 (IV) - 1 b は反応工程式 9 - 1 に示す経路で製造することができる。



(IV) - 2 : M_a が式: $-D_a - B_a -$ で示される基を表わす化合物 (IV) - 2 は反応工程式 9 - 2 に示す経路で製造することができる。



一般式 (V) で示される化合物は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

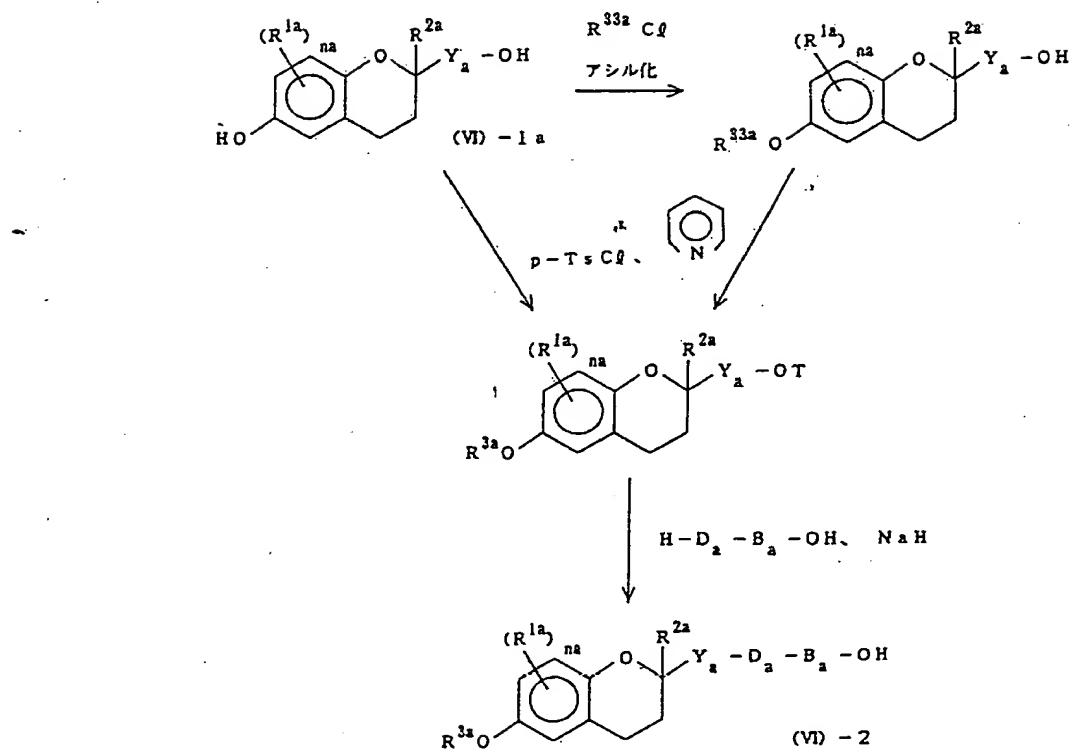
一般式 (VI) で示される化合物のうち、

(VI) - 1 : M_a が単結合を表わす化合物

(VI) - 1 は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

(VI) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示される基を表わす化合物 (VI) - 2 は反応工程式 10 に示す経路で製造することができる。

反応工程式 10



一般式 (VII) で示される化合物は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

一般式 (VII) で示される化合物のうち、

(VII) - 1 : M_a が単結合を表わす化合物

(VII) - 1 は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができ、

(VII) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示される基を表わす化合物 (VII) - 2 は反応工程式 10 に示す経路で、アシル化試薬として用いた $R^{33a}COCl$ のかわりに CH_3OCH_2COCl を用い、製造することができる。

一般式 (IX) で示される化合物は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

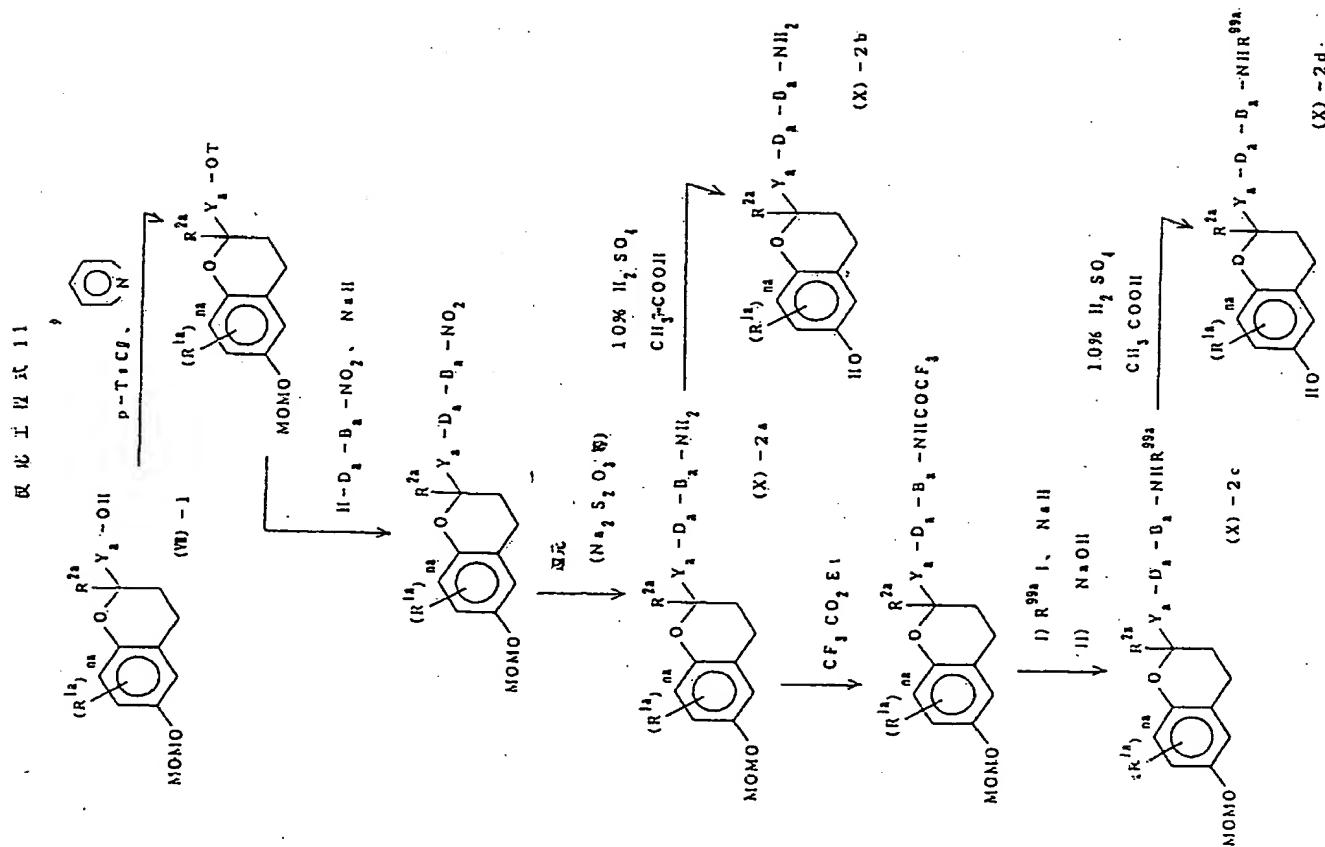
一般式 (X) で示される化合物のうち、

(X) - 1 : M_a が単結合を表わす化合物

(X) - 1 は公知であるか、もしくは

公知化合物より公知の方法で容易に製造することができ、

(X) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示される基を表わす化合物 (X) - 2 は、反応工程式 11 に示す経路で製造することができる。

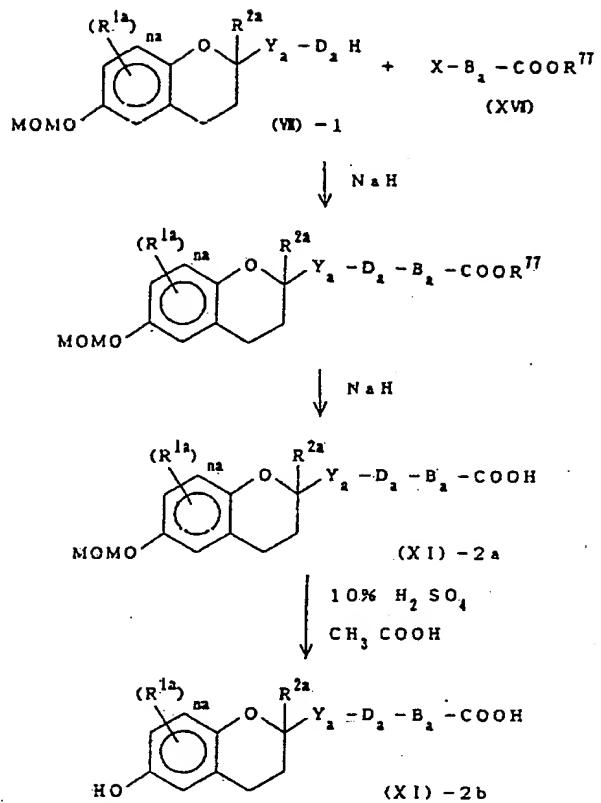


反応工程式 12

一般式 (X I) で示される化合物のうち、

(X I) - 1 : M_a が単結合を表わす化合物
(X I) - 1 は公知であるか、あるいは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができ、

(X I) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示される基を表わす化合物 (X I) - 2 は、反応工程式 12 に示す経路で製造することができる。



一般式 (X II) 、 (X III) 、 (X IV) 、 (X V) 、 (X VI) および (X VII) で示される化合物は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

(前記、反応工程式 1 ~ 12 中、

R^{33a} は、炭素数 2 ~ 4 のアシル基またはベンゾイル基を表わし、

R^{44a} は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表わし、

$R^{31}O$ は、水酸基またはメトキシメトキシ基を表わし、

MOMO は、メトキシメトキシ基を表わし、

$p-TsCl$ は、 p -トルエンスルホニルクロライドを表わし、

T はトシリル基を表わし、

R^{77} はメチルまたはエチル基を表わし、

A_{aa} は (i) 単結合または

(ii) $-E_{aa}-G_{aa}-$ で示される基を表わし、

E_{aa} は (i) 単結合、

(ii) $-O-$ または

(iii) $-S-$ を表わし、

G_{aa} は炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環を表わし、
DEAD は、ジエチルアゾジカルボキシレートを表わし、
その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後行なってもよい。

【発明の効果】

本発明化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

リゾチームとフルクトースを0.2 Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH 7.4)にそれぞれ10 mg/ml, 100 mMの濃度となるように溶解し、37℃で3日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0.2% Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、デンシトメーターにより二量体の生成量を定量した。

本発明化合物はインキュベーション前に添加し、さまざまな濃度における二量体生成に対する抑制効果を調べて、IC₅₀値を求めた。

(2) 結果を表1に示す。

表 1

実施例番号	IC ₅₀ 値 (mM)	実施例番号	IC ₅₀ 値 (mM)
1 (a)	0.20	9	0.0062
1 (d)	0.34	9 (a)	0.01
1 (e)	0.05	9 (d)	0.0054
1 (h)	0.053	9 (j)	0.0048
1 (i)	0.10	9 (l)	0.0066
1 (j)	0.060	9 (m)	0.009
1 (m)	0.44	10	0.075
2	0.45	10 (a)	0.021
2 (e)	0.19	10 (e)	0.036
2 (f)	0.15	12	0.2
3	0.36	14	0.22
4	0.15	15	0.22
5	0.32	17	0.013
5 (b)	0.074	19	0.056
5 (c)	0.50	21	0.22
5 (f)	0.022	22	0.048
7 (a)	0.20	22 (a)	0.50
7 (b)	0.012	23	0.13
7 (c)	0.0048	24	0.18
7 (d)	0.048	24 (a)	0.068
7 (e)	0.03	26	0.27
7 (f)	0.018	27	0.0058
7 (h)	0.019	27 (b)	0.19
7 (k)	0.012	27 (f)	0.0056
7 (l)	0.054	28 (c)	0.0042
7 (m)	0.012	29	0.0075
7 (n)	0.01	29 (a)	0.02
7 (t)	0.017		
8	0.3		

本発明化合物の抗酸化作用は以下に述べるような過酸化脂質生成抑制効果を調べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

一晩絶食させた雄性 Sprague Davley ラットをエーテル麻酔下、氷冷した 0.9 % 塩化ナトリウム水溶液で門脈より灌流し、肝組織を摘出した。摘出肝を氷冷した 1.15% 塩化カリウム水溶液を用い、10% ホモジネートとした。得られたホモジネート 200 μl に FeCl₂ 200 μM を加え、37°C で 1 時間インキュベートした。

Ohkava らの方法 [Analytical Biochemistry 95, 351 (1979) 参照] に従い、過酸化脂質の生成量をチオバルビツール酸 (TBA) 法により測定した。

本発明化合物は、インキュベーション前に添加し、その効果を調べ、IC₅₀ 値を算出した。

(2) 結果を表 2 に示す。

表 2

実施例番号	IC ₅₀ 値 (μM)
1	0.60
1 (a)	0.54
1 (b)	0.78
1 (c)	0.80
1 (e)	0.16
1 (f)	0.82
1 (g)	0.90
1 (h)	0.90
1 (j)	0.46
1 (k)	0.44
1 (l)	0.38
1 (m)	0.60
2	0.66
2 (a)	0.78
2 (b)	0.47
2 (c)	0.50
3	0.54

表 1 および表 2 から、本発明化合物およびその酸付加塩はメイラー反応阻害作用および抗酸化作用を有することが理解される。

以上の結果より一般式 (IA) および (IB) で示される本発明化合物、およびその酸付加塩は、メイラー反応を阻害するので、種々の糖尿病併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障および網膜症、また老化によりひき起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および/または予防に有用である。

また、一般式 (IA) および (IB) で示される本発明化合物、およびその酸付加塩は、抗酸化作用、すなわち、フリーラジカルの反応を抑制する作用があるので、過酸化脂質産生が原因となる種々の疾患、例えば動脈硬化、糖尿病、心筋梗塞、末梢循環障害、脳血管障害、癌、炎症、消化器疾患および老化の治療および/または予防に有用である。

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用でき、特にヒトにおけるメイラー反応に起因する疾患の治療および/または予防に有用であることが確認された。

一般式 (IA) および (IB) で示される本発明化合物、およびその酸付加塩を上記の目的で用いるには、通常全身的あるいは局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は年令、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、一回につき 1 mg ~ 1000 mg の範囲で 1 日 1 回から数回経口投与されるが、あるいは成人ひとり当たり、1 回につき 0.1 mg ~ 100 mg の範囲で 1 日 1 回から数回非経口投与（好ましくは静脈内投与）される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成

物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等が用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンブン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）を含んでもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿润剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す滅過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟コウのような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のための

ペッサリー等が含まれる。

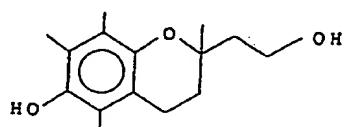
【参考例および実施例】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所に記載されているカッコ内の溶媒は、使用した展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、IRはKBr錠剤法で測定し、NMRは重クロロホルムと重メタノールの混合溶液で測定している。

参考例1

2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エタノール



リチウムアルミニウムハイドライド(LAH) (8.0 g)をエーテル(500 ml)に懸濁した。

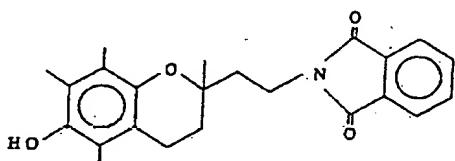
メチル 2-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)アセテート(12.16 g)のエーテル(200 ml)溶液を懸濁液に室温で滴下し、混合液を1時間攪拌した。反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、余分のLAHを分解した後、滤過した。滤液を減圧濃縮して次の物性値を有する標題化合物(9.31 g)を得た。

TLC (酢酸エチル:ヘキサン=2:1)

: R_f 0.43.

参考例2

N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル]フタルイミド



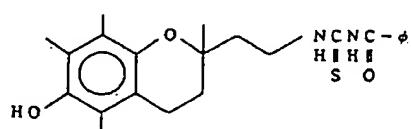
イミド体(参考例2で製造した。450 mg)をエタノール(7 ml)に懸濁した。80%抱水ヒドラシン(1 ml)を室温で懸濁液に滴下し、混合液を1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて、滤過して析出した白色結晶を除去し、滤液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:エタノール=15:1→10:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(220 mg)を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1)

: R_f 0.51.

参考例4

1-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル]-3-ベンゾイルチオウレア



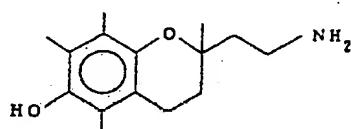
アルコール体(参考例1で製造した。4.69 g)とフタルイミド(3.14 g)を無水テトラヒドロフラン(80 ml)に溶解した溶液に0℃でジエチルアゾカルボキシレート(3.36 ml)滴下した。混合液を室温に戻して2時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(6.8 g)を得た。

TLC (酢酸エチル:ヘキサン=2:1)

: R_f 0.54.

参考例3

2-(2-アミノエチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン



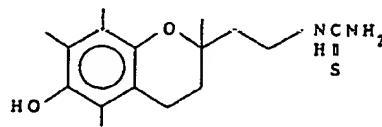
アミン体(参考例3で製造した。34.3 g)のアセトン(800 ml)溶液にベンゾイルイソチオシアネート(28.0 g)のアセトン(200 ml)溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液はそのまま濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1→4:1→2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(32.0 g)を得た。

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)

: R_f 0.23.

参考例5

1-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル]チオウレア



チオウレア化合物(参考例4で製造した)。

32.0 g) をエタノール (310 ml) に溶解した。その溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (155 ml) を加えた。その混液を室温で 1 時間、さらに 50°C の水浴につけて 1 時間攪拌した。

TLC で反応完結を確認後、反応液を水で希釈し、酢酸エチル (1 l) で抽出、次いで 200 ml で 5 回抽出した。抽出液を 2 回水洗し、次に飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 98:2 → 95:5) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (17.4 g) を得た。

TLC (クロロホルム:メタノール = 9:1)
: R_f 0.29.

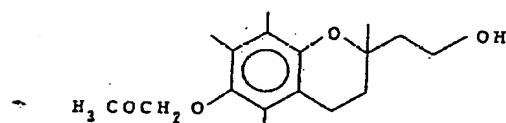
参考例 6

2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル 4-ヒドロキシメチルベンジル エーテル

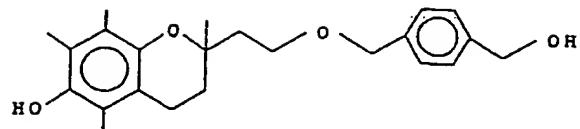
: R_f 0.63.

参考例 7

2-(6-メトキシメトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エタノール



氷冷下、水素化ナトリウム (21.2 g) にアルコール (参考例 1 で製造した。130 g) のジメチルホルムアミド (1.2 l) 溶液を加えた。その溶液を室温で 40 分間攪拌した。その溶液を再び氷冷し、クロロメチルメチルエーテル (40 ml) を加えた。その溶液を室温で 25 分間攪拌した。その溶液にさらにクロロメチルメチルエーテル (3.0 ml) を加えた。その溶液を 5 分間攪拌した後、水 (1.5 l) に注ぎ込んだ。混液をヘキサン-エーテル (1:1) 混液 (1 l) で 3 回抽出し



アルコール体 (参考例 1 で製造した。1.25 g) をジメチルホルムアミド (20 ml) にとかし、62% 水素化ナトリウム (0.24 g) と共に室温で 1 時間攪拌後、メチル 4-ブロムメチルベンゾエート (1.14 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をさらに 1.5 時間 60°C で攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をエーテル (10 ml) に溶解し、参考例 1 と同様の操作をした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (147 mg) を得た。

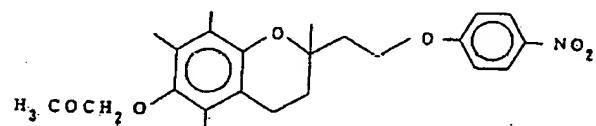
TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1)

た。抽出液を水、次に食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して次の物性値を有する標題化合物を含む残留物 (158.9 g) を得た。この残留物は精製せずにそのまま次の反応に使用した。

TLC (酢酸エチル: n-ヘキサン = 2:3)
: R_f 0.29.

参考例 8

4-ニトロフェニル 2-(6-メトキシメトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル



水素化ナトリウム (20.8 g) に参考例 7 で製造したメトキシメトキシ化合物を含む残留物 (158.9 g) のジメチルスルホキシド (1.1 l)

溶液を加えた。その混液を60℃で激しく1時間搅拌した後、氷冷した。その溶液にp-クロロニトロベンゼン(81.8g)を加え室温で2時間搅拌した。その溶液を氷水(水-1.5l, 氷-500g)に注ぎ込んだ。混液をヘキサン-エーテル(1:1)混液(1l)で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗净した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9→1:4→2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(157.3g)を得た。

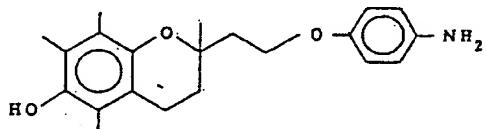
TLC (酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)
: R_f 0.56;

MS : m/e 415, 385, 370, 354, 231.

参考例9

4-ニトロフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル

2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル

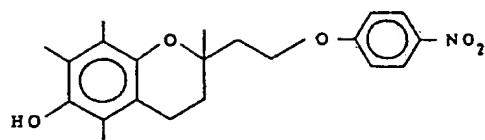


10%パラジウム-カーボン(15g)に参考例9で製造したエーテル化合物を含む残留物(142.7g)のエタノール(900ml)-酢酸エチル(150ml)混合液を加えた。その溶液に一晩水素添加を行った。反応液から触媒を濾過によって除去した。滤液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(120.6g)を得た。

TLC (酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)
: R_f 0.17;

MS : m/e 341, 233, 205, 165.

参考例11



参考例8で製造したエーテル(157.3g)の酢酸(600ml)溶液に10%硫酸(38g)を加えた。その溶液を60℃で20分間搅拌した。混合液を放冷後、炭酸水素ナトリウム(1kg)-氷(1kg)混合物に注ぎ込み、発泡が終わるまで放置した。混液を酢酸エチル(1l×2回)で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗净後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、次の物性値を有する標題化合物を含む残留物(142.7g)を得た。この残留物は精製せずにそのまま次の反応に使用した。

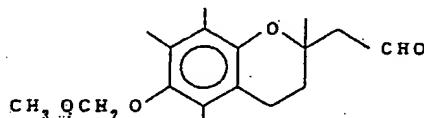
TLC (酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)
: R_f 0.45;

MS : m/e 371, 232, 165.

参考例10

4-アミノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-

2-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)アセトアルデヒド



シュウ酸クロライド(2.27ml)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、その溶液を-60℃に冷却した。この溶液にジメチルスルホキシド(3.69ml)と塩化メチレン(5ml)の混液をゆっくり滴下した。混合液を20分間搅拌した後、混合液に参考例7で製造したアルコール(5.1g)の塩化メチレン(5ml)溶液を加えた。反応混合物を-60℃で50分間搅拌した後、その反応混合物にトリエチルアミン(1.2ml)を加えた。冷却バスをはずして5分後に、反応混合物に水を加えた。混合物を酢酸エチルで希釈した。希釈液を水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩

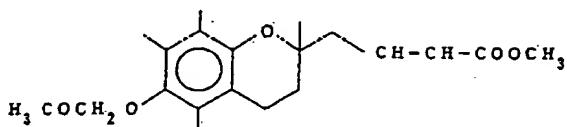
水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (5.0 g) を得た。

TLC (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)

: R_f 0.46.

参考例 12

メチル 4-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-*b*]ピラン-2-イル)ブテンート



参考例 11 で得られたアルデヒド (5 g) をベンゼン (40 ml) に溶解させた。この溶液にメチルトリフェニルfosfonium リデンアセテート (8.57 g) を加えた。混液を 80°C で 1 時間攪拌した。

反応液から触媒を除き、反応液を減圧濃縮し、次の物性値を有する標題化合物を含む残留物 (5.6 g) を得た。残留物は精製することなく次の反応に用いた。

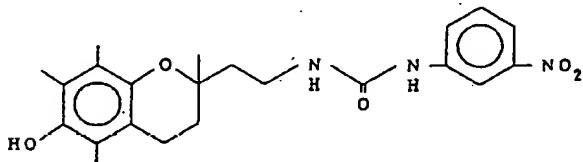
TLC (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)

: R_f 0.55;

MS : m/e 350, 319, 305, 273.

参考例 14

1-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-*b*]ピラン-2-イル)エチル]-3-(3-ニトロフェニル)ウレア



参考例 3 で製造したアミン (400 mg) を無水テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解した。この溶液に 3-ニトロフェニルイソシアネート (263 mg) の無水テトラヒドロフラン (1 ml)

拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン：酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (5.6 g) を得た。

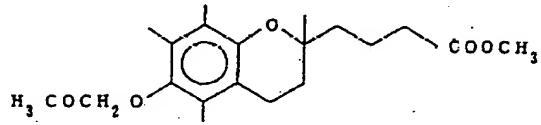
TLC (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)

: R_f 0.43;

MS : m/e 348, 317, 303, 271, 249.

参考例 13

メチル 4-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-*b*]ピラン-2-イル)ブチレート



参考例 12 で得られたエステル (5.6 g) をエタノール (40 ml) に溶解させた。この溶液に 5% パラジウム-カーボン (1.5 g) を加え、水素雰囲気下 1 時間攪拌した。セライトを用いて

溶液を加えた。この溶液を 30 分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 N 塩酸、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (650 mg) を得た。

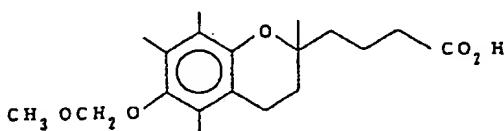
TLC (ベンゼン：酢酸エチル = 2 : 1)

: R_f 0.45;

MS : m/e 413, 275, 249, 232, 220, 165.

参考例 15

4-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-*b*]ピラン-2-イル)酢酸



参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例

11 → 参考例12 → 参考例13の順に同様に操作して得られたメチルエステル(800mg)のジメトキシエチレン(20ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2.3ml)を加え、50℃で一夜搅拌した。反応液を放冷後冰冷し、2N塩酸(2.5ml)を加え、酢酸エチル(60ml)で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮し、次の物性値を有する標題化合物(763mg)を得た。

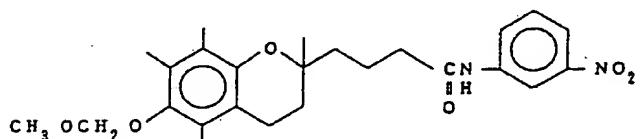
TLC (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 19)

: R_f 0.26;

MS : m/e 336, 305, 292, 291, 273.

参考例16

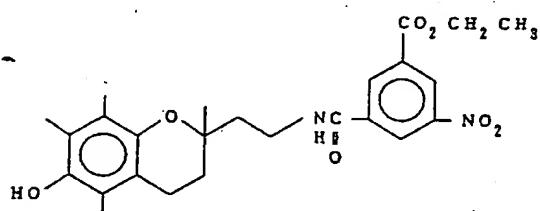
N-(3-ニトロフェニル)-4-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル) プチルアミド



231。

参考例17

N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-3-エトキシカルボニル-5-ニトロベンズアミド



ドライアイス-メタノール混合物で冷却したジメチルホルムアミド(70ml)と塩化メチレン(70ml)の混合液にシユウ酸クロライド(6.65ml)を滴下した。その混液を25分間搅拌した。その溶液に3-エトキシカルボニル-5-ニトロ安息香酸(18.2g)のジメチルホルムアミド(70ml)溶液を滴下し、冷却バスをはずして1時間搅拌した。参考例3で製造したアミン(20g)のジメチルホルムアミド(150ml)-塩化メチレン(20ml)溶液をドライアイス-メタノール混合物で冷却し、その溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(76ml)を加えた後、上記混合物を滴下した。混液を冷却バスをはずしてから25分間搅拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(600ml)で希釈した。希釈液を水、次に食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(28.4g)を得た。

参考例15で製造したカルボン酸(342mg)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液にトリエチルアミン(0.17ml)を加えた。その溶液を氷冷し、クロロ炭酸エチル(0.11ml)を滴下した。その溶液を2分間搅拌した。m-ニトロアニリン塩酸塩(177mg)のジメチルホルムアミド(4ml)-テトラヒドロフラン(3ml)混液にトリエチルアミン(0.17ml)を加えた液をカルボン酸溶液に滴下した。混合物を30分間搅拌し、さらに室温で一夜搅拌した。混合液をエーテル(60ml)で希釈した。希釈液を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗净した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4→2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(188mg)を得た。

TLC (酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:3)

: R_f 0.34;

MS : m/e 456, 426, 411, 395, 273, 255, 245.

して1時間搅拌した。参考例3で製造したアミン(20g)のジメチルホルムアミド(150ml)-塩化メチレン(20ml)溶液をドライアイス-メタノール混合物で冷却し、その溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(76ml)を加えた後、上記混合物を滴下した。混液を冷却バスをはずしてから25分間搅拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(600ml)で希釈した。希釈液を水、次に食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(28.4g)を得た。

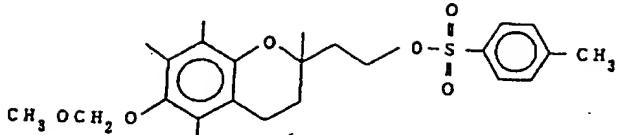
TLC (酢酸エチル:ベンゼン = 1:4)

: R_f 0.30;

MS : m/e 470, 222.

参考例18

2-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル

p-トルエンスルフェート

参考例 7 で製造したアルコール (500 mg) をビリジン (1.37 ml) に溶解させた。その溶液を氷冷し、p-トルエンスルホニルクロライド (389 mg) を加えた。氷浴をはずし、その溶液を室温で 3 時間搅拌した後、酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和硫酸銅水溶液、次に水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (740 mg)を得た。

TLC (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)
: R_f 0.57。

参考例 19**2-エトキシカルボニル-4-ニドロフェニ**

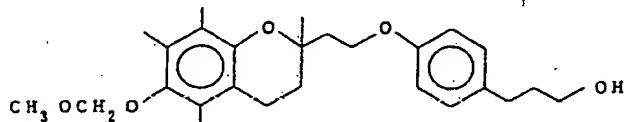
ムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (220 mg)を得た。

TLC (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)
: R_f 0.23;

MS : m/e 487, 442, 426, 396, 231.

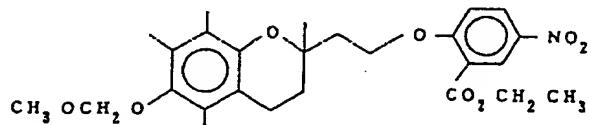
参考例 20

4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル 2-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル



3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパンオール (560 mg) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下、室温で水素化ナトリウム (185 mg) を加えて搅拌した。水素の発生がお

ル 2-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル



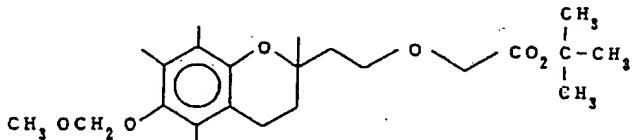
5-ニトロサリチル酸エチル (100 mg) に無水テトラヒドロフラン (1 ml) と無水ヘキサメチルホスホルアミド (1 ml) を加え、次に水素化ナトリウム (含量 62.4%, 20 mg) を加えた。この混合物を 20 分間搅拌した。この溶液に参考例 18 で製造したトシレート (213 mg) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 60 °C で 72 時間搅拌した。反応液を水で希釈した。その希釈液を酢酸エチル-エーテル (1 : 1) 混液で抽出した。抽出液を水、次に飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラ

さまったく後、ヘキサメチルホスホルアミド (3 ml) を加えた。この溶液に参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例 18 と同様に操作して得たトシリル化合物 (1.5 g) のヘキサメチルホスホルアミド (6 ml) 溶液を滴下した。その溶液を 80 °C で一晩搅拌した。反応液を放冷した後、水を加え 2 N 塩酸で弱酸性として酢酸エチル (150 ml) を加えて有機層を分取した。この有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、飽和食塩水 (20 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (1.22 g)を得た。

NMR : δ 7.09(2H.d), 6.80(2H.d), 4.86(2H.s), 4.17(2H.m), 3.66(2H.q), 3.62(3H.s), 3.63(4H.m), 2.20(3H.s), 2.15(3H.s), 2.10(3H.s), 1.95~1.80(4H.m), 1.35(3H.s)。

参考例 21

t-ブチル 2-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシアセテート



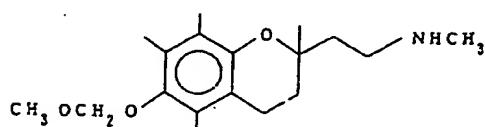
参考例 7 で製造したアルコール (200 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶解させた。この溶液に 20% 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えた。その溶液に重硫酸テトラブチルアンモニウム (4.6 mg) と α -ブロム酢酸 t-ブチルエステル (0.55 ml) を加えた。その混合物を室温で 48 時間はげしく攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、次の物性値を有する標

ムアミド (500 ml) とジイソプロピルエチルアミン (60 ml) の混液に溶解させた。その溶液に 5 度でエチル トリフルオロアセテート (41.0 ml) を滴下した。混合物の温度を室温に戻した後、一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルと n-ヘキサン (= 1 : 3) の混液で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、次の物性値を有する標題化合物 (109.9 g) を得た。

TLC (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1)
: R_f, 0.28.

参考例 23

2-メチルアミノエチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシメトキシベンゾ[1, 2-b]ピラン

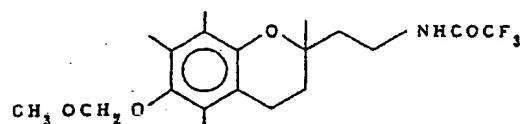


題化合物 (220 mg) を得た。

TLC (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)
: R_f, 0.54;
MS : m/e 408, 363, 352, 335, 307, 277, 231,
203.

参考例 22

2-(2-トリフルオロアセトアミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-メトキシメトキシベンゾ[1, 2-b]ピラン



参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例 2-参考例 3 の順に同様に操作して得られた、2-(2-アミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-メトキシベンゾ[1, 2-b]ピラン (84.1 g) をジメチルホル

ムアミド (500 ml) とジイソプロピルエチルアミン (60 ml) の混液に溶解させた。その溶液に、氷水で冷却しながら水素化ナトリウム (12.43 g) を加えた。その混合物の温度を室温に戻し、混合物を 1 時間攪拌した。その混合物を氷水で冷やし、ヨウ化メチルを滴下した。混合物を室温に戻し、1 時間攪拌した。反応液を、少量の水を加えた後、減圧濃縮した。残留物を、水を加えてから、酢酸エチルと n-ヘキサン (= 1 : 3) の混液で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (148.6 ml)、メタノール (300 ml) およびテトラヒドロフラン (30 ml) を加えた。その混合物を 5 度で 38 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、水を加えてから酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1 - 3 : 1 - 2.5 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化

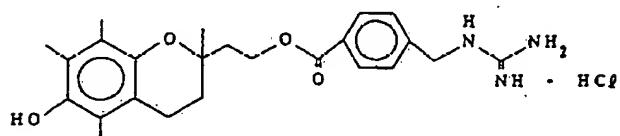
合物 (72.1 g) を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)
: R_f 0.31;

MS : m/e 307, 262, 219。

実施例 1

2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル 4-ゲアニジノメチルベンゾエート ハイドロクロライド



4-ゲアニジノメチル安息香酸 ハイドロクロライド (229 mg) をジシクロヘキシカルボジイミド (206 mg) のジメチルホルムアミド (2.5 ml) 溶液に加えた。10分後、その溶液にアルコール体 (参考例1で製造した。250 mg) のピリジン (2.5 ml) 溶液を加え、2時間攪拌し

た。反応液は滤過し、滤液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 6 : 1) で精製し、次の物性値を有する本発明の標題化合物 (176 mg) を得た。

TLC (クロロホルム : メタノール = 6 : 1) :
R_f 0.19;

MS : m/e 426, 408, 388。

実施例 1 (a) ~ 1 (m)

相当する適当なカルボン酸とアルコールを用いて、実施例1と同様にして次表3に示す本発明化合物を得た。

表 3

実施例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
1 (a)		2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル 4-ゲアニジノメチルベンゾエート ハイドロクロライド	R _f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1)	411, 394, 369, 248, 232, 182, 120
1 (b)		2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル 4-ゲアニジノメチルシクロヘキサンカルボキシレート ハイドロクロライド	R _f 0.20 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1)	431, 414, 389, 302, 232, 250, 184
1 (c)		2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル 5-ゲアニジノペンタノエート ハイドロクロライド	R _f 0.58 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)	191 (M ⁺), 368, 349, 250, 228, 164

表 3 (続き)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
1 (d)		2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ[1,4]ジオキシン-3-イルメチル)-4-(4-アミノビフェニル-4-イルメチル)エチル-4-グアニジノベンゾエート・ハイドロクロライド	Rf 0.55 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	443, 428, 401, 282, 264, 198, 162, 120
1 (e)		2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ[1,4]ジオキシン-3-イルメチル)-4-(4-アミノビフェニル-2-イルメチル)エチル-4-グアニジノベンゾエート・ハイドロクロライド	Rf 0.60 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	433, 391, 272, 254, 166, 120
1 (f)		2-(6-ヒドロキシ-2,5,7-トリメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ[1,4]ジオキシン-3-イルメチル)-4-(4-アミノビフェニル-2-イルメチル)エチル-4-グアニジノベンゾエート・ハイドロクロライド	Rf 0.61 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	425 (M ⁺), 383, 262, 250, 232, 164, 106

表 3 (続き)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
1 (g)		2-(6-ヒドロキシ-2,5,7-トリメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ[1,4]ジオキシン-3-イルメチル)-4-(4-アミノビフェニル-2-イルメチル)エチル-3-(4-アミノビフェニル-2-イル)プロピオニケート・ハイドロクロライド	Rf 0.58 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	439 (M ⁺), 397, 276
1 (h)		2-(6-ヒドロキシ-2,5,7-トリメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ[1,4]ジオキシン-3-イルメチル)-4-(4-アミノビフェニル-2-エニルメチル)エチル-4-グアニジノベンゾエート・ハイドロクロライド	Rf 0.63 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	437 (M ⁺), 395
1 (i)		2-(6-ヒドロキシ-2,5,7-トリメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾ[1,4]ジオキシン-3-イルメチル)-4-(4-アミノビフェニル-2-エニルメチル)エチル-3-グアニジノベンゾエート・ハイドロクロライド	Rf 0.64 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	411 (M ⁺), 394, 369, 244

表 3 (続8)

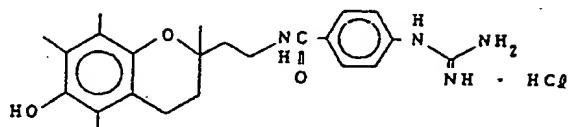
実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
1 (j)		2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾディオキシン-7-イル)エチル 4-アブチノフェニルベンゾエート ハイドロクロライド	Rf 0.48 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	447, 405, 272, 254, 187
1 (k)		2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾディオキシン-7-イル)エチル 3-アブチノフェニルベンゾエート ハイドロクロライド	Rf 0.45 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	433, 418, 391, 272, 254, 186, 120
1 (l)		2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾディオキシン-7-イル)エチル 4-アブチノフェニルベンゾエート ハイドロクロライド	Rf 0.59 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	459, 417, 272, 186

表 3 (続8)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
1 (m)		2-(6-ヒドロキシ-2,5,7-トリメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾディオキシン-7-イル)エチル 4-(4-アブチノフェニルベンゾエート ハイドロクロライド	Rf 0.47 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	425, 383, 262, 232, 134

実施例 2

N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-ゲアニジノベンズアミド ハイドロクロライド



アミン体（参考例3で製造した。1.0 g）と4-ゲアニジノ安息香酸塩酸塩（0.95 g）をピリジン（5 ml）とジメチルホルムアミド（5 ml）の混合溶媒に溶かし、その溶液にジシクロヘキシリカルボジイミド（0.91 g）を加え、2.5日間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をメタノール（10 ml）に溶解した。溶液に1N塩酸（6 ml）を加えて、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=10:1）で精製し、次の物

性値を有する本発明の標題化合物（275 mg）を得た。

TLC (酢酸エチル: 酢酸: 水=3:1:1)

: R_f 0.62;

MS: m/e 410, 368, 120。

実施例 2 (a) ~ 2 (g)

相当する適当なカルボン酸とアミンを用いて、実施例2と同様にして次表4に示す本発明化合物を得た。

表 4

実施例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
2 (a) ≈		N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-ゲアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド ハイドロクロライド	R _f 0.53 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	431
2 (b)		N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-ゲアニジノメチルベンズアミド ハイドロクロライド	R _f 0.47 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	424, 407, 382
2 (c)		N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-5-ゲアニジノベンゼンアミド ハイドロクロライド	R _f 0.50 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	390, 373, 348

表 4 (続き)

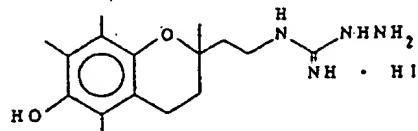
実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
2 (d)		N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2- <i>b</i>]ビラン-2-イル)エチル]-3-グアニジノベンズアミドハイドロクロライド	Rf 0.54 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	410, 368, 184, 120
2 (e)		N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2- <i>b</i>]ビラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミドハイドロクロライド	Rf 0.48 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	436, 394, 249, 146
2 (f)		N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2- <i>b</i>]ビラン-2-イル)エチル]-3-グアニジノベンズアミドハイドロクロライド	Rf 0.42 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1)	432, 390, 271, 254

表 4 (続き)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
2 (g)		N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2- <i>b</i>]ビラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノフェノキシアセトアミドハイドロクロライド	Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	440, 398, 277, 233 201, 165, 122, 109

実施例3

1-アミノ-3-[2-(6-ヒドロキシ-2,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]グアニジンハイドロヨーダイド



チオウレア（参考例5で製造した。17.4g）をエタノール（170ml）に溶解した。その溶液にヨウ化メチル（24.0g）のエタノール（10.5ml）溶液を室温で2時間かけて加えた。TLCで反応終結を確認後、そのまま濃縮した。残留物（24.3g）をメタノール（170ml）に溶解した。その溶液に抱水ヒドラジン（5.65g）のメタノール（80ml）溶液を室温で滴下した。その溶液を二日間搅拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=95:5→90:10）で精製し、

次の物性値を有する本発明の標題化合物（19.6g）を得た。

TLC（酢酸エチル：酢酸：水=10:2:1）

: R_f 0.51;

MS: m/e 306, 291, 276.

実施例3(a)

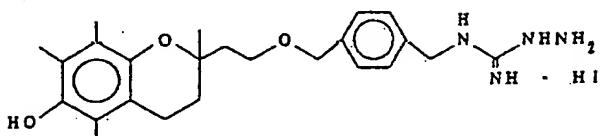
チオウレア化合物（出発物質として、相当するメチルエステルを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5の順に同様に操作して製造した。）を用いて実施例3と同様にして次表5に示す本発明化合物を得た。

表5

実施例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
3(a)		1-アミノ-3-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-7,8-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]グアニジンハイドロヨーダイド	R _f 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	338 (M ⁺), 323, 301, 197, 142

実施例4

4-(3-アミノグアニジノメチル)ベンジル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル・エーテル ハイドロヨードダイド



アルコール体（参考例6で製造した。56.9mg）を用いて、参考例2、3、4、5および実施例3と同様の操作により、次の物性値を有する標題化合物（32.4mg）を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸・水 = 1.0 : 2 : 1)

: R_f 0.4 ;

MS : m/e 427, 412, 277, 250.

実施例4 (a)

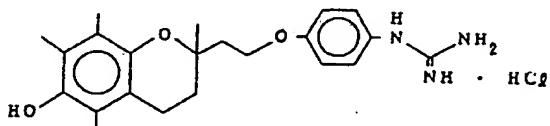
相当するアルコール体を用いて実施例4と同様にして、次表6に示す本発明化合物を得た。

表 6

実施例 番号	製造式	品名	TLC	MS m/e
4 (a)		4-(3-アミノグアニジノ)ベンジル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル・エーテル ハイドロヨードダイド	R _f 0.43 (酢酸エチル： 酢酸・水 = 4 : 1 : 1)	413, 382, 250, 232, 220, 165

実施例5

4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド



参考例10で製造したアミン(61g)のエタノール(250ml)溶液に飽和塩酸エタノール溶液(100ml)を加えた。その溶液を減圧濃縮した。得られた残留物をエーテルでよく洗浄した後、乾燥した。この結晶(65.9g)のエタノール(250ml)懸濁液にシアナミドの50wt%水溶液(27.0ml)を加え、その混合物を80℃で1日攪拌した。反応混合物を濃縮した後、得られた結晶をエーテルでよく洗浄後、エタノール-エーテル混合液から再結晶し、次の物性値を有する標題の本発明化合物(58.6g)を得た。

TLC (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 12: 2: 1)

: R_f 0.47;

MS: m/e 383, 366, 341, 233, 220, 205, 165.

実施例5(a)~5(g)

相当するエーテル化合物(参考例7で製造したアルコールを用いて参考例8(ただし、1-クロロ-4-ニトロベンゼンのかわりに相当するニトロ化合物を用いた。)→参考例9→参考例10の順に同様に操作して製造した。)を用いて実施例5と同様にして次表7に示す本発明化合物を得た。

表 7

実施例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
5(a)		3-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド	R _f 0.44 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 12: 1: 1)	383 (M ⁺), 366, 341, 220
5(b)		3-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ニトリル エーテル ハイドロクロライド	R _f 0.27 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 15: 2: 1)	451 (M ⁺), 434, 409, 288, 233, 219, 165
5(c)		3-メチル-3-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド	R _f 0.29 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 15: 2: 1)	397 (M ⁺), 234, 205, 190, 185

表 7 (続8)

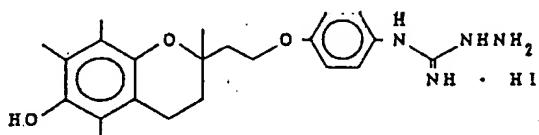
実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
5 (d)		3-トリフルオロメチル-4-アミノフェニル-2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エチル ハイドロクロライド	Rf 0.42 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	452 (M ⁺ + 1)
5 (e)		4-アニジノフェニル-2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル オキセーテル ハイドロクロライド	Rf 0.41 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	400, 238, 165
5 (f)		4-アニジノフェニル-2-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エチル ハイドロクロライド	Rf 0.38 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	406, 220, 187, 164, 152

表 7 (続8)

実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
5 (g)		4-アニジノフェニル-2-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル オキセーテル ハイドロクロライド	Rf 0.46 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	422, 238, 165

実施例 6

4-(3-アミノグアニジノ)フェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨードダイド



参考例 10 で製造したエーテルを用いて、参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 3 の順に同様に操作して、次の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)

: Rf 0.64;

MS : m/e 398, 368, 341, 233, 205, 165.

実施例 6 (a) ~ 6 (b)

相当するエーテル化合物 (参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例 8 (ただし、1-クロロ-4-ニトロベンゼンのかわりに相当するニト

ロ化合物を用いた。) → 参考例 9 → 参考例 10 の順に同様に操作して製造した。) を用いて実施例 6 と同様にして次表 8 に示す本発明化合物を得た。

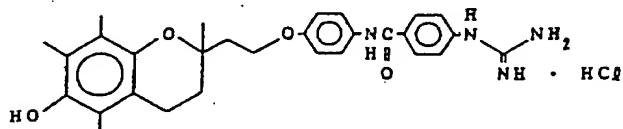
表 8

実施例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
6 (a)		3-トリフルオロメチル-4-(3-アミノグアニジノ)フェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨードダイド	Rf 0.18 (メタノール: クロロホルム = 1 : 4)	468 (M ⁺), 451, 438, 409, 303, 233, 165
6 (b)		3-(3-アミノグアニジノ)フェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨードダイド	Rf 0.24 (メタノール: クロロホルム = 1 : 9)	399 (M ⁺ + 1)

実施例 7

N - [4 - {2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) エトキシ] フェニル] - 4 - ゲアニジノベンズアミド

ハイドロクロライド



参考例 10 で製造したエーテル化合物を用いて実施例 2 と同様にして次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

: R_f 0.50;

MS : m/e 460, 465, 470.

実施例 7 (a) ~ 7 (cc)

相当するエーテル化合物 (参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例 8 (ただし、7 (c) ~ 7 (g) の化合物は 1 - クロロ - 4 - ニトロベ

ンゼンのかわりに相当するニトロベンゼン化合物を用いた。) → 参考例 9 → 参考例 10 の順に同様に操作して製造した。) と相当する適当なカルボン酸を用いて実施例 7 と同様にして次表 9 に示す本発明化合物を得た。

表 9

実施例 番号	構造式	名称	TLC	MS: m/e
7 (a)		N - [4 - {2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) エトキシ] フェニル] - 4 - ゲアニジノベンズアミド ハイドロクロライド	R _f 0.45 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)	460, 465, 470
7 (b)		N - [4 - {2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) エトキシ] フェニル] - 4 - ゲアニジノベンズアミド ハイドロクロライド	R _f 0.52 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)	466, 468, 471, 475, 486
7 (c)		N - [4 - {2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) エトキシ] フェニル] - 4 - ゲアニジノベンズアミド ハイドロクロライド	R _f 0.28 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 10 : 2 : 1)	469, 501 (M ⁺ + 1)

表 9 (続合)

実施例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
7 (d)		N-[3-(3-アセトアミド-4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド	Rf 0.25 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	588 (M ⁺ + 1)
7 (e)		N-[3-(3-メトキシ-4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド	Rf 0.38 (塩酸メチレン: メタノール: 酢酸 =10:2:1)	652, 559
7 (f)		N-[2-メチル-4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド	Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	695, 548 (M ⁺ + 1)

表 9 (続き)

実施例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
7 (g)		N-[3-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド	Rf 0.82 (酢酸エチル: 酢酸:水 =3:1:1)	488, 341, 148
7 (h)		N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド	Rf 0.40 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	519, 355, 287, 203, 145, 132
7 (i)		N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド	Rf 0.46 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	519, 355, 313, 287, 270, 132

卷 9 (民 8)

五 9 (続き)

実験番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
7 (m)		N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ジオキシン-2-イル)エチル]-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシベンズアミド] ハイドロクロライド [N-[4-[2-(6-hydroxy-2,3-dihydro-1H-1,4-dioxin-2-yl)ethyl]-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybenzylidene]bis[2-(4-aminophenyl)acetonitrile]. Rf 0.34 (酢酸エチル: 酢酸:水 -10:2:1)		571, 407, 205, 185
7 (n)		N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-2H-ナフト(1,2-b)ベンゼン-1-イル)エチル]-3-(4-(2H-ナフト(1,2-b)ベンゼン-2-イル)-2H-ナフト(1,2-b)ベンゼン-2-ヒドロキシベンズアミド] ハイドロクロライド [N-[4-[2-(2,5-dimethyl-6-hydroxy-2H-naphthalen-1-yl)ethyl]-3-(4-(2H-naphthalen-1-yl)-2H-naphthalen-2-yl)-2-hydroxybenzylidene]bis[2-(4-aminophenyl)acetonitrile]. Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1)		551, 365, 185
7 (o)		N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-2H-ナフト(1,2-b)ベンゼン-1-イル)エチル]-3-(4-(2H-ナフト(1,2-b)ベンゼン-2-イル)-2H-ナフト(1,2-b)ベンゼン-2-ヒドロキシベンズアミド] ハイドロクロライド [N-[4-[2-(2,5-dimethyl-6-hydroxy-2H-naphthalen-1-yl)ethyl]-3-(4-(2H-naphthalen-1-yl)-2H-naphthalen-2-yl)-2-hydroxybenzylidene]bis[2-(4-ethoxyphenyl)acetonitrile]. Rf 0.25 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1)		541, 355, 162, 120

表 9 (続き)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
7 (p)		N-[4-[2-(2,5-dimethyl-6-hydroxy-2H-naphthalen-1-yl)-2-methylpropyl]thiophenyl]amino]benzylideneamine · HCl	Rf 0.30 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	541, 355, 162
7 (q)		N-[4-[2-(2,5-dimethyl-6-hydroxy-2H-naphthalen-1-yl)-2-methylpropyl]thiophenyl]amino]benzylideneamine · HCl	Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	567, 355, 277, 165
7 (r)		N-[4-[2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-phenzo[1,2-b]pyran-2-yl)benzylidene]amino]benzylideneamine · HCl	Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1)	550, 335, 233, 203, 165, 135

表 9 (続き)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
7 (s)		N-[4-[2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-phenzo[1,2-b]pyran-2-yl)thiophenyl]amino]benzylideneamine · HCl	Rf 0.20 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1)	549, 365, 165
7 (t)		N-[4-[2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-phenzo[1,2-b]pyran-2-yl)thiophenyl]amino]benzylideneamine · HCl	Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1)	565, 399, 277, 205, 165, 165, 135, 93
7 (u)		N-[4-[2-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-phenzo[1,2-b]pyran-2-yl)thiophenyl]amino]benzylideneamine · HCl	Rf 0.31 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1)	549, 345, 165

表 9(续)

実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
7 (v)		N-[4-[2-(6-hydroxy-2H-クロメニル-3-yl)エチル]-4-(4-アミノフェニル)-4-オキソブチル]アミノフェニルセトアミド ハイドロクロライド	Rf 0.23 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 15:2:1)	533, 339, 203, 165
7 (w)		N-[4-[2-(6-hydroxy-2H-ナフタルエン-3-yl)エチル]-4-(4-アミノフェニル)-4-オキソブチル]アミノフェニルセトアミド ハイドロクロライド	Rf 0.26 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 10:2:1)	525, 339, 147, 162, 120
7 (x)		N-[4-[2-(6-hydroxy-2H-ナフタルエン-3-yl)エチル]-4-(4-アミノフェニル)-4-オキソブチル]アミノフェニルセトアミド ハイドロクロライド	Rf 0.29 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 10:2:1)	525, 339, 225, 187, 162, 135

卷 9 (昭き)

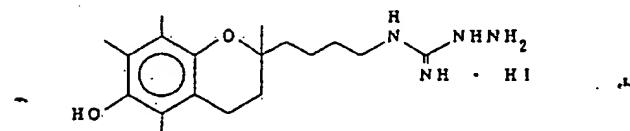
実験番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
7 (y)		N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2H-クロメン-2-イル)-2-メチルプロピル]フェニル][4-[(E)-2-(4-アミノベンジルイデニド)ベンジルイデニド]フェニル]アミノ]アセトニアミド ハイドロクロライド	Rf 0.25 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	517, 353, 205, 185, 165, 149, 93
7 (z)		N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2H-クロメン-2-イル)-2-メチルプロピル]フェニル][3-[(4-アミノベンジルイデニド)ベンジルイデニド]フェニル]アミノ]プロピオシタート ハイドロクロライド	Rf 0.27 (酢酸ニチル: 酢酸:水 =12:2:1)	531, 387, 277, 185, 165, 149, 93
7 (aa)		N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2H-クロメン-2-イル)-2-メチルプロピル]フェニル][4-[(E)-2-(4-アミノベンジルイデニド)ベンジルイデニド]フェニル]スルホニアミノ]アセトニアミド ハイドロクロライド	Rf 0.17 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1)	571, 385, 147, 164, 152, 135

表 9 (続5)

実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
7 (bb)		N-[4-[2-(2,5-dimethyl-6-hydroxy-3,4-dihydro-2H-phenanthren-1(5H)-yl)methyl]oxy]benzonitrile-3,4-dihydro-2H-phenylhydrazine hydrochloride	Rf 0.31 (酢酸エチル：酢酸・水 = 15 : 2 : 1)	597, 411, 389, 277, 185
7 (cc)		N-[4-[2-(2,5-dimethyl-6-hydroxy-3,4-dihydro-2H-phenanthren-1(5H)-yl)methyl]oxy]benzonitrile-3,4-dihydro-2H-phenylhydrazine hydrochloride	Rf 0.14 (酢酸エチル：酢酸・水 = 15 : 2 : 1)	555, 539, 405, 319, 187, 164, 152, 135

実施例 8

1-アミノ-3-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブチル]グアニジン ハイドロヨードダイド



参考例 1 3 で製造したメチルエステルを用いて参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 9 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 3 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

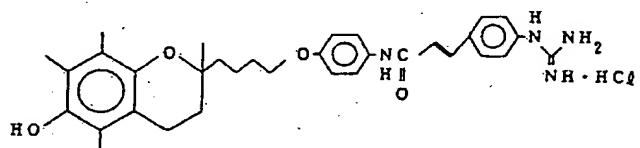
TLC (酢酸エチル：酢酸・水 = 12 : 2 : 1)
: Rf 0.29;

MS : m/e 335, 320, 304, 278.

実施例 9

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブト

キシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



参考例 1 3 で製造したメチルエステルを用いて参考例 1 → 参考例 8 → 参考例 9 → 参考例 10 → 実施例 2 (ただし、4-グアニジノ安息香酸塩酸塩のかわりに4-グアニジノ桂皮酸塩酸塩を用いた。) の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸・水 = 3 : 1 : 1)

: Rf 0.57;

MS : m/e 514, 370, 261, 205.

実施例 9 (a) ~ 9 (r)

参考例 1 3 で製造したメチルエステルまたは相当する適当なメチルエステルを用いて実施例 9 と同様にして (ただし、4-グアニジノ桂皮酸塩酸塩のかわりに相当するカルボン酸の塩酸塩を用い

た。また 9 (c) ~ 9 (h)、9 (j) ~ 9 (l)、9 (n) および 9 (q) の化合物は 1-クロロ-4-ニトロベンゼンのかわりに相当する適当なニトロ化合物を用いた。）、次表 10 に示す本発明化合物を得た。

表 10

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
9 (a)		N-[4-[4-[(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)アミノ]フェニル]-4-グアニノベンズアミド ハイドロクロライド	Rf 0.23 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 12:2:1)	530, 483, 369, 165, 120
9 (b)		N-[4-[4-[(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)アミノ]フェニル]-3-グアニノベンズアミド ハイドロクロライド	Rf 0.27 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 12:2:1)	530, 483, 369, 324, 228, 165, 120
9 (c)		N-[3-トリフルオロメチル-4-[(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)アミノ]フェニル]-3-グアニノベンズアミド ハイドロクロライド	Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 12:2:1)	598, 557, 434, 393, 297, 203, 165, 120

表 10 (续)

実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
9 (d)		N-[4-[4-[(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ジオキシン-2-イル)メチル]スルホニル]-N-(4-アミノフェニル)-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,4-ジヒドリコニタミド] ハイドロクロライド	Rf 0.37 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 12 : 2 : 1)	573, 409, 203, 188, 165, 93
9 (e)		N-[4-[4-[(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ジオキシン-2-イル)メチル]スルホニル]-N-(4-[(E)-3-オキソ-2-フェニルプロピル]アミノ)-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,4-ジヒドリコニタミド] ハイドロクロライド	Rf 0.42 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 4 : 1 : 1)	614, 553, 481, 369, 277, 211, 185, 165, 137, 93, 75, 58
9 (f)		N-[4-[4-[(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ジオキシン-2-イル)メチル]スルホニル]-N-(4-アミノフェニル)-4-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,4-ジヒドリコニタミド] ハイドロクロライド	Rf 0.32 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 12 : 2 : 1)	547, 383, 185, 162, 135, 120, 93

卷 10 (第 2)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
9 (g)		N-[4-[(4-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-phenanthro[1,2-b]pyran-2-yl)ethoxy]phenyl]benzylidene dihydrazine hydrochloride	Rf 0.35 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 12:2:1)	547, 313, 369, 277, 185, 165, 93
9 (h)		N-[4-[(4-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-phenanthro[1,2-b]pyran-2-yl)ethoxy]phenyl]benzylidene dihydrazine hydrochloride	Rf 0.52 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 4:1:1)	547, 277, 185, 165, 149, 93, 75, 58
9 (i)		N-[4-[(4-(6-hydroxy-2,5-dimethyl-3,4-dihydro-2H-phenanthro[1,2-b]pyran-2-yl)ethoxy]phenyl]benzylidene dihydrazine hydrochloride	Rf 0.29 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 12:2:1)	579, 393, 185

表 10 (続8)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
9 (l)		N-[4-[4-[(2,5-dimethyl-6-hydroxy-2H-naphthalen-1-yl)methyl]benzylidene]-N-(4-aminobiphenyl-4-yl)-N,N-dimethylbenzylamine hydrochloride	Rf 0.23 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	528, 607, 388
9 (k)		N-[4-[4-[(2,5,7,8-tetramethyl-6-hydroxy-2H-naphthalen-1-yl)methyl]benzylidene]-N-(4-aminobiphenyl-4-yl)-N,N-dimethylbenzylamine hydrochloride	Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	599, 455, 251, 165, 162, 135, 120
9 (l)		N-[4-[4-[(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-naphthalen-1-yl)methyl]benzylidene]-N-(4-aminobiphenyl-4-yl)-N,N-dimethylbenzylamine hydrochloride	Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	625, 461, 203, 188, 185, 146, 135

表 10 (続9)

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
9 (m)		N-[4-[4-[(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-naphthalen-1-yl)methyl]benzylidene]-N-(4-aminobiphenyl-4-yl)-N-ethyl-N-(ethoxycarbonyl)benzylamine hydrochloride	Rf 0.26 (酢酸エチル: 酢酸:水 =30:4:1)	603, 461, 439, 389, 277, 185
9 (n)		N-[4-[4-[(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-naphthalen-1-yl)methyl]benzylidene]-N-(4-aminobiphenyl-4-yl)-N,N-dimethyl-N-(ethoxycarbonyl)benzylamine hydrochloride	Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =30:4:1)	604, 461, 389, 277, 207, 185
9 (o)		N-[4-[4-[(2,5-dimethyl-6-hydroxy-2H-naphthalen-1-yl)methyl]benzylidene]-N-(4-aminobiphenyl-4-yl)-N,N-dimethylbenzylamine hydrochloride	Rf 0.31 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	552, 267, 182

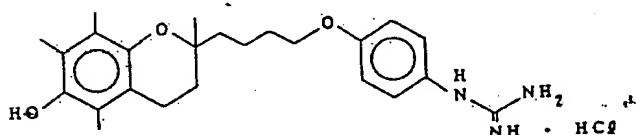
表 10 (略)

実験例 番号	構造式	名 称	T L C	M S m/e
9 (p)		N-[4-[(4-[(2,5-dihydro-3,4-dihydro-2H-naphthalen-1,2-dien-1-yl)butyl]oxy)benzylidene]amino]benzimidazolidine-2-one dihydrochloride	Rf 0.34 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1)	553, 387, 162
9 (q)		N-[4-[(4-[(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-phenanthren-1-yl)butyl]thio)benzylidene]amino]benzimidazolidine-2-one dihydrochloride	Rf 0.34 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	561, 397, 303, 163, 149, 106
9 (r)		N-[4-[(4-[(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-phenanthren-1-yl)butyl]oxy)benzylidene]amino]benzimidazolidine-2-one dihydrochloride	Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1)	545, 311, 185, 149, 106

実施例 10

4-ケアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)ブチル エーテル ハイドロクロライド

ニトロベンゼン化合物を用いた。）、次表 11 に示す本発明化合物を得た。



参考例 13 で製造したメチルエステルを用いて参考例 1 → 参考例 8 → 参考例 9 → 参考例 1.0 → 実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 15: 2: 1)
: Rf 0.21;

M S : m/e 411, 369, 256, 248, 165.

実施例 10 (a) ~ 10 (j)

参考例 13 で製造したメチルエステルを用いて実施例 10 と同様にして（ただし、1-クロロ-4-ニトロベンゼンのかわりに相当する適当な

表 11

実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
10 (*)		2-トリフルオロメチル-4-アグアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド	Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	480 ($M^+ + 1$)
10 (b)		3-アグアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド	Rf 0.45 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1)	411, 491, 460, 248, 165
10 (c)		4-アグアニジノ-2-メトキシフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド	Rf 0.39 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1)	441, 424, 399, 274, 261, 205

表 11 (続き)

実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
10 (d)		2-アセトアミド-4-アグアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド	Rf 0.29 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1)	469, 305, 165, 93
10 (e)		4-アグアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル) プチル チオエーテル ハイドロクロライド	Rf 0.43 (酢酸エチル: 酢酸:水 -10:2:1)	427, 410, 385, 368, 264, 165
10 (f)		4-アグアニジノ-3-トリフルオロメチルフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド	Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	479, 462, 437, 368, 316, 219, 165

表 11 (B)

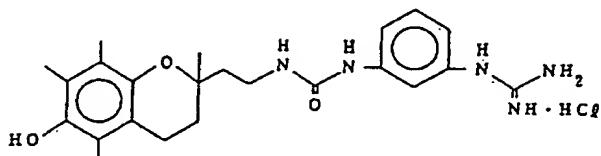
実施例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
10 (g)		2-グアニジノ-4-トリフルオロメチルフェニル-4-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ジオキソ-2-イル)ビラン-2-イリウム(1,2-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)アミルエーテルハイドロクロライド	Rf 0.57 (酢酸エチル: 酢酸-水 -15:2:1)	479, 482, 487, 518
10 (h)		2-グアニジノフェニル-4-(4-(ジメチルヒドロキシ)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ジオキソ-2-イル)ビラン-2-イリウム(1,2-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)アミルエーテルハイドロクロライド	Rf 0.38 (酢酸エチル: 酢酸-水 -12:2:1)	434, 448, 485
10 (i)		2-グアニジノフェニル-4-(4-(メチオキシ)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ジオキソ-2-イル)ビラン-2-イリウム(1,2-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)アミルチオエーテルハイドロクロライド	Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール:酢酸 -80:20:1)	421, 424, 445, 455, 53

表 11 (C)

実施例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
10 (j)		2-グアニジノフェニル-4-(4-(メチオキシ)-6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ジオキソ-2-イル)ビラン-2-イリウム(1,2-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)アミルチオエーテルハイドロクロライド	Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール:酢酸 -80:20:1)	482, 484, 485, 485, 53

実施例 1.1

1 - [2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) エチル] - 3 - (3 - ゲアニジノフェニル) ウレア ハイドロクロライド



参考例 1.4 で製造したウレア誘導体を用いて参考例 1.0、実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

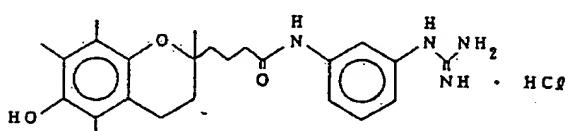
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)
: R_f 0.28;

MS : m/e 426.

実施例 1.2

1 - [4 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) プチル] -

4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) プタンアミド ハイドロクロライド



参考例 1.6 で製造したアミド化合物を用いて参考例 9 → 参考例 1.0 → 実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

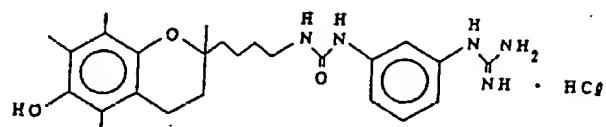
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)
: R_f 0.24;

MS : m/e 424, 407, 382, 291, 274.

実施例 1.4

N - [2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) エチル] - 3 - エトキシカルボニル - 5 - ゲアニジノベンズアミド ハイドロクロライド

3 - (3 - ゲアニジノフェニル) ウレア ハイドロクロライド

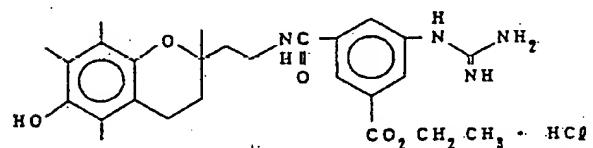


参考例 1.3 で製造したメチルエステルを用いて参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 9 → 参考例 3 → 参考例 1.4 → 参考例 1.0 → 実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

MS : m/e 454, 290, 203, 177, 165, 151, 134, 108, 93;
IR (cm⁻¹) : ν 3700 ~ 2700, 3333, 2938, 2361, 1669, 1593, 1554, 1494, 1452, 1379, 1246, 1168, 1086, 682.

実施例 1.3

N - (3 - ゲアニジノフェニル) - 4 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3,

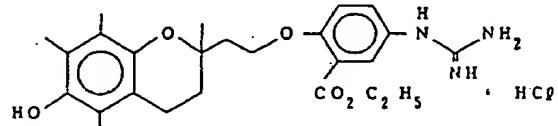


参考例 1.7 で製造したアミド化合物を用いて参考例 1.0、実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1)
: R_f 0.24;
MS : m/e 482, 440, 232, 220, 192, 164.

実施例 1.5

2 - エトキシカルボニル - 4 - ゲアニジノフェニル 2 - (6 - ヒドロキシ - 2, 5, 7, 8 - テトラメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1, 2 - b] ピラン - 2 - イル) エチル エーテル ハイドロクロライド



参考例 19 で製造したエーテル化合物を用いて
参考例 9 → 参考例 10 → 実施例 5 の順に同様に
操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物
を得た。

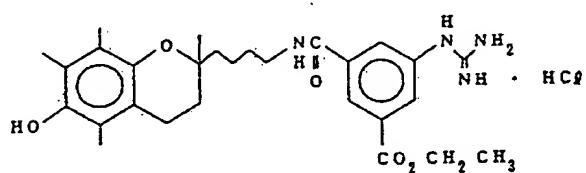
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)

: R_f 0.38;

MS : m/e 455, 438, 413, 368, 341, 392.

実施例 16

N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブチル]-3-エトキカルボニル-5-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド



参考例 13 で製造したメチルエステルを用いて
参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 17 → 参

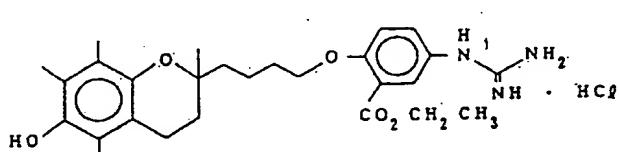
る標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1)
: R_f 0.53;

MS : m/e 575, 461, 411, 369, 277, 185, 93, 75.

実施例 18

2-エトキカルボニル-4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブチル エーテル ハイドロクロライド



参考例 13 で製造したメチルエステルを用いて
参考例 1 → 参考例 18 → 参考例 19 → 参考例 9 →
参考例 10 → 実施例 5 の順に同様に操作して次の
物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)

考例 9 → 参考例 10 → 実施例 5 の順に同様に操作
して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得
た。

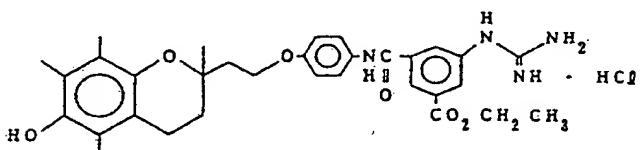
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)

: R_f 0.54;

MS : m/e 510, 493, 468, 368, 236, 192, 165.

実施例 17

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-エトキシカルボニル-5-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド



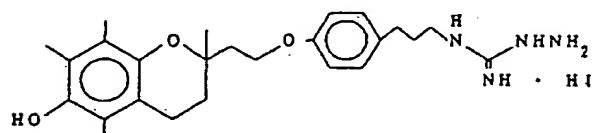
参考例 8 で製造したエーテル化合物を用いて参考
例 10 → 参考例 17 → 参考例 9 → 参考例 10 →
実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有す

: R_f 0.33;

MS : m/e 483, 466, 441, 395, 377, 368, 320,
313, 260, 231, 203, 181, 165.

実施例 19

4-[3-(3-アミノグアニジノ)プロピル]フェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨードイド



参考例 20 で製造したアルコールを用いて参考
例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 3
の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の
本発明化合物を得た。

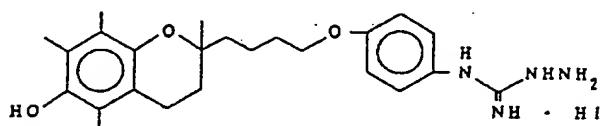
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)

: R_f 0.41;

M S : m/e 441.426, 277, 262, 185, 165, 93, 75。

実施例 2 0

4-(3-アミノグアニジノ)フェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブチル エーテル ハイドロヨードアイド



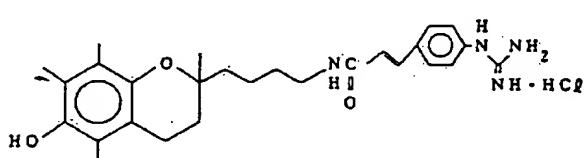
参考例 1 3 で製造したメチルエスティルを用いて参考例 1 → 参考例 8 → 参考例 9 → 参考例 10 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 3 の順に同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 10 : 2 : 1)
: R_f 0.36;

M S : m/e 451.436, 426, 369, 261, 165。

実施例 2 2

N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



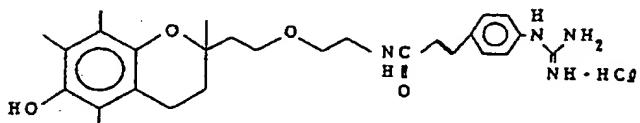
参考例 1 3 で得られたエスティルを用いて参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 9 → 参考例 3 → 実施例 2 (ただし、4-グアニジノ安息香酸塩酸塩のかわりに相当する適当なカルボン酸の塩酸塩を用いた。) の順に同様に操作して、次に物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)
: R_f 0.27;

M S : m/e 464, 422, 165, 146。

実施例 2 1

N-[2-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



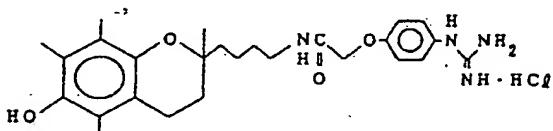
参考例 2 1 で製造した t-ブチルエスティルを用いて参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 2 (ただし、4-グアニジノ安息香酸塩酸塩のかわりに4-グアニジノ桂皮酸塩酸塩を用いた。) の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)
: R_f 0.30;

M S : m/e 481, 317, 249, 205, 188, 165。

実施例 2 2 (a)

N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブチル]-2-(4-グアニジノフェノキシ)アセトアミド ハイドロクロライド



実施例 2 2 と同様にして、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

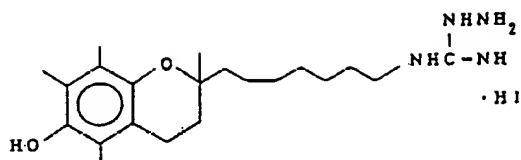
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)
: R_f 0.25;

M S : m/e 469, 305, 185, 165, 152, 93, 75。

実施例 2 3

2-[7-(3-アミノグアニジノ)ヘプタ-2-エニル]-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベン

ソ [1, 2-b] ピラン ハイドロヨーダイド



参考例 7 で製造したアルコールを用いて、参考例 11 → 参考例 12 (ただし、メチル (トリフェニルfosフォラニリデン) アセテートのかわりに相当する適当なエステルを用いた。) → 参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 3 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

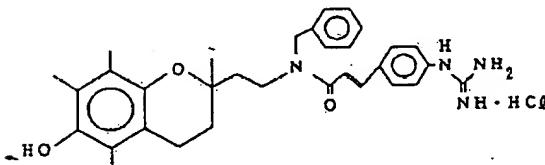
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 1.0 : 2 : 1)
: R_f 0.44;

IR (cm⁻¹) : ν 3411, 2931, 1657, 1419,
1376, 1343, 1260, 1220,
1162, 1088, 476。

実施例 24

N-メチル-N-[2-(6-ヒドロキシ-2,

2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミドハイドロクロライド



参考例 22 で製造したベンゾピラン誘導体を用いて参考例 23 (ただし、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを用いた。) と同様に操作して得られた化合物を用いて、実施例 24 と同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

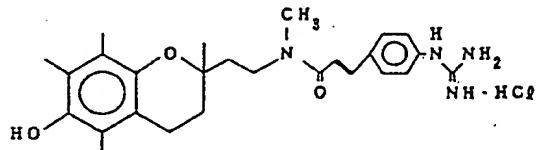
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 1.2 : 2 : 1)
: R_f 0.38;

Ms : m/e 527, 363, 188.

実施例 25

N-メチル-N-[4-(6-ヒドロキシ-2,

5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミドハイドロクロライド



参考例 23 で製造したベンゾピラン誘導体を用いて参考例 9 → 実施例 2 (ただし、4-グアニジノ安息香酸塩酸塩のかわりに相当する適当なカルボン酸の塩酸塩を用いた。) の順に同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

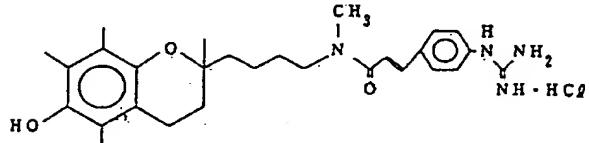
TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 1.2 : 2 : 1)
: R_f 0.44;

Ms : m/e 451, 287.

実施例 24 (a)

N-ベンジル-N-[2-(6-ヒドロキシ-

2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミドハイドロクロライド



参考例 13 で製造したエステルを用いて参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 の順に同様に操作して得られた 2-(4-アミノブチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシメトキシベンゾ[1, 2-b]ピランを用いて実施例 24 と同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 1.2 : 2 : 1)
: R_f 0.38;

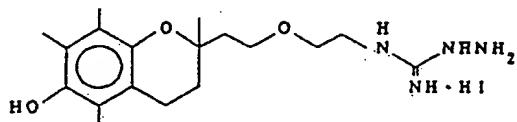
IR (cm⁻¹) : ν 3333, 2939, 1677, 1646,
1598, 1515, 1456, 1255,
1168, 1088。

1379.1257.1156.1111.1088;

M_s : m/e 351.336.321.165.

実施例 26

2-(3-アミノグアニジノ)エチル 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨードイド



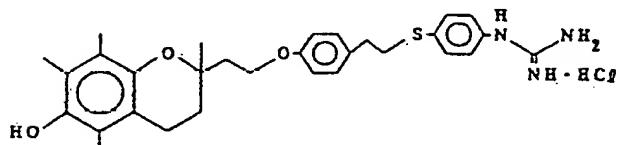
参考例 18 で製造したベンゾピラン誘導体を用いて参考例 8 (ただし、p-クロロニトロベンゼンのかわりに 2-ニトロエタノールを用いた。) → 参考例 9 → 参考例 10 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 3 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水 = 12:2:1)
: R_f 0.32;

IR (cm⁻¹) : ν 3333, 2927, 1657, 1456.

実施例 27

4-グアニジノフェニル 2-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]エチル チオエーテル ハイドロクロライド



参考例 18 で製造したベンゾピラン誘導体を用いて参考例 8 (ただし、p-クロロニトロベンゼンのかわりに p-(2-ヒドロキシエチル)フェノールを用いた。) → 参考例 18 → 参考例 8 (ただし、p-クロロニトロベンゼンのかわりに p-メルカブトニトロフェノールを用いた。) → 参考例 9 → 参考例 10 → 実施例 5 の順に同様に操作

して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水 = 15:2:1)
: R_f 0.39;

IR (cm⁻¹) : ν 3387, 2929, 1669, 1633,
1513, 1250, 1089, 1019, 817.

実施例 27 (a) ~ 27 (k)

参考例 18 で製造したベンゾピラン誘導体を用いて、実施例 27 (ただし、p-(2-ヒドロキシエチル)フェノールおよび p-メルカブトニトロフェノールのかわりに相当する適当な化合物を用いた。) と同様に操作して、次表 12 に示す本発明化合物を得た。

表 12

実験例 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
27 (a)		4-アニジノフェニル 2-[2-[(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -1,4-ジオキシン-2-イル)メチル]ヘキサノン-2-オール・HCl 4-Anilino-2-[(6-hydroxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -1,4-dioxin-2-yl)methyl]hexan-2-ol · HCl	Rf 0.23 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 15 : 2 : 1)	427, 410, 285, 284
27 (b)		4-アニジノフェニル 2-[2-[(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -1,4-ジオキシン-2-イル)スルホニルメチル]ヘキサノン-2-オール・HCl 4-Anilino-2-[(6-hydroxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -1,4-dioxin-2-yl)thiomethyl]hexan-2-ol · HCl	Rf 0.40 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 15 : 2 : 1)	443, 369, 295, 221
27 (c)		4-アニジノフェニル 2-[2-[(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -1,4-ジオキシン-2-イル)メチルスルフィル]ヘキサノン-2-オール・HCl 4-Anilino-2-[(6-hydroxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -1,4-dioxin-2-yl)methylsulfanyl]hexan-2-ol · HCl	Rf 0.39 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 15 : 2 : 1)	443, 428, 401, 280

3318

卷 12 (続き)

実施例 番号	検査式	名 称	T L C	M S m/e
27 (d)		3-グアニジノフェニル 2-[4- - [2-(6-ヒドロキシ-2.5.7.8-テトラメチル-3.4-ジ ヒドロ-2H-ベンゾ[1.2-b]ビラン-2-イル)エトキシ] フェニル]エチル チオエーテル ハイドロクロライド	Rf 0.42 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	519. 477. 352. 232 165
27 (e)		3-グアニジノフェニル 2-[4- - [2-(6-ヒドロキシ-2.5.7.8-テトラメチル-3.4-ジ ヒドロ-2H-ベンゾ[1.2-b]ビラン-2-イル)エトキシ] フェニル]エチル エーテル ハイ ドロクロライド	Rf 0.35 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	503. 461. 233. 165
27 (f)		3-グアニジノフェニル 3-[4- - [2-(6-ヒドロキシ-2.5.7.8-テトラメチル-3.4-ジ ヒドロ-2H-ベンゾ[1.2-b]ビラン-2-イル)エトキシ] フェニル]プロピル エーテル ハ イドロクロライド	Rf 0.33 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	512. 384. 354. 285. 205. 165. 93

表 12 (続)

実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
27 (g)		3-グアニジノフェニル 2-[4- -[2-(6-ヒドロキシ-2,5- -ヒドロ-2H-ベンゾ[1,2- -b]ビラン-2-イル)エトキシ] フェニル]ニチル エーテル ハイ ドロクロライド	Rf 0.31 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	503, 481, 352, 240 232, 205, 165
27 (h)		3-グアニジノフェニル 3-[4- -[2-(6-ヒドロキシ-2,5- -ヒドロ-2H-ベンゾ[1,2- -b]ビラン-2-イル)エトキシ] フェニル]プロピル エーテル ハ イドロクロライド	Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	517, 475, 165, 164
27 (i)		4-グアニジノフェニル 3-[4- -[2-(6-ヒドロキシ-2,5- -ヒドロ-2H-ベンゾ[1,2- -b]ビラン-2-イル)エトキシ] フェニル]プロピル チオエーテル ハイドロクロライド	Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	533, 491, 259, 165, 125

表 12 (続)

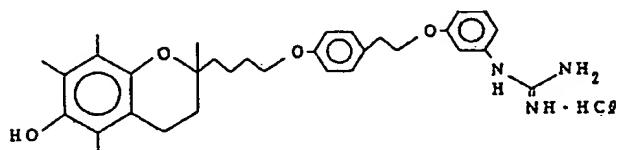
実験例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
27 (j)		4-グアニジノフェニル 2-[4- -[2-(2,5-ジメチル-6- -ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- -2H-ナフト[1,2-b]ビラン- -2-イル)エトキシ]フェニル] エチル エーテル ハイドロクロ ライド	Rf 0.5 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	526, 440, 487, 151, 125, 121, 93
27 (k)		4-グアニジノフェニル 2-[4- -[2-(2,5-ジメチル-6- -ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- -2H-ナフト[1,2-b]ビラン- -2-イル)エトキシ]フェニル] エチル チオエーテル ハイドロ クロライド	Rf 0.5 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	542, 358, 187, 167, 121

1585, 1512, 1494, 1459.

1343, 1246, 1113, 1085。

実施例 28

3-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル) プトキシ] フェニル] エチル エーテル ハイドロクロライド



実施例 28 (a) ~ 28 (c)

参考例 13 で製造したエステルを用いて参考例 1 → 参考例 18 の順に同様に操作して得られたベンゾビラン誘導体を用いて実施例 28 (ただし、3-ニトロフェノールのかわりに相当する適当な化合物を用いた。) と同様に操作して、次表 13 に示す本発明化合物を得た。

参考例 13 で製造したエステルを用いて参考例 1 → 参考例 18 の順に同様に操作して得られたベンゾビラン誘導体を用いて実施例 27 (ただし、p-メルカブトニトロフェノールのかわりに3-ニトロフェノールを用いた。) と同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (クロロホルム : メタノール = 4 : 1)

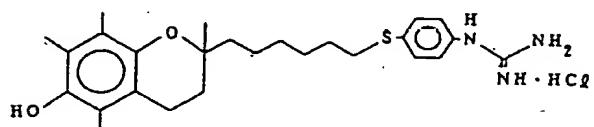
: R_f 0.39;IR (cm⁻¹) : ν 3377, 2932, 1741, 1678.

表 13

実施例 番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
28 (a)		4-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル) プトキシ] フェニル] エチル エーテル ハイドロクロライド	R _f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 - 80 : 20 : 1)	532, 368, 284, 185, 165, 93
28 (b)		3-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル) プトキシ] フェニル] エチル チオエーテル ハイドロクロライド	R _f 0.4 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 - 80 : 20 : 1)	548, 384, 300, 203, 165
28 (c)		4-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル) プトキシ] フェニル] ニチル チオエーテル ハイドロクロライド	R _f 0.1 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 - 80 : 20 : 1)	548, 384, 165

実施例 29

4-グアニジノフェニル 6-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)-n-ヘキシリル チオエーテル ハイドロクロライド



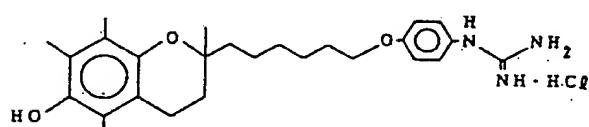
参考例 13 で製造したエステルを用いて参考例 1→参考例 11→参考例 12→参考例 13→参考例 1→参考例 18→参考例 8(ただし、p-クロロニトロベンゼンのかわりに4-メルカブトニトロフェノールを用いた。)→参考例 9→参考例 10→実施例 5 の順に同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水 = 10:2:1)
: R_f 0.39;

Ms : m/e 455, 438, 413, 165.

実施例 29 (a)

4-グアニジノフェニル 6-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)-n-ヘキシリル エーテル ハイドロクロライド



参考例 13 で製造したエステルを用いて実施例 29(ただし、4-メルカブトニトロフェノールのかわりにp-クロロニトロベンゼンを用いた。)と同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水 = 10:2:1)
: R_f 0.37;
Ms : m/e 439, 422, 397, 276, 165, 109.

製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を有する錠剤 100錠を得た。

- 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチル-4-グアニジノメチルベンゾエート ハイドロクロライド … 5 g
- 繊維素グリコール酸カルシウム(崩壊剤) … 0.2 g
- ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤) … 0.1 g
- 微結晶セルロース … 4.7 g

特許出願人 小野薬品工業株式会社
代理人 弁理士 大家邦久

第1頁の続き

④Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/355	ABJ ABL ABN ABN ABX ACV ADU	7475-4C
C 07 D 311/72 311/92 405/06	102 101	7252-4C 7252-4C 8213-4C

優先権主張 ②平1(1989)10月30日③日本(JP)④特願 平1-282805
 ⑦発明者 宮本 積 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

手続補正書(自発)

平成2年6月1日

特許庁長官 吉田文毅殿

1. 事件の表示

平成2年特許願第59845号

2. 発明の名称

ベンゾピラン誘導体、それらの製造方法、それらを含有するメイラーD反応阻害剤およびそれらを含有する抗酸化剤

3. 補正をする者

事件との関係: 特許出願人

住所 大阪市中央区道修町2丁目1番5号

名称 小野薬品工業株式会社

代表者 佐野一夫

4. 代理人

住所 〒103東京都中央区日本橋人形町2丁目2番3号
JRビル403号室大 家 特 許 事 務 所 電話 03-669-7714
氏名 井理士(8108) 大家邦久

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

方 式 (当)

特許庁

6. 補正の内容

発明の詳細な説明を以下のとおり補正する。

- (1) 明細書第143頁6行目の「実施例2(a)～2(g)」を「実施例2(a)～2(k)」に補正する。
- (2) 同145頁の表4(統き)の実施例番号2(f)の名稱中の「-2, 5, 7, 8-テトラメチル」を「-2, 5-ジメチル」に補正する。
- (3) 同第146頁と第147頁との間に別紙表4(統き)(実施例番号2(h)、2(i)、2(j)および2(k))を追加する。
- (4) 同第153頁4行目の「実施例5(a)～5(g)」を「実施例5(a)～5(h)」に補正する。
- (5) 同第156頁の表7(統き)中の実施例番号5(g)の下に別紙の実施例番号5(h)を追加する。
- (6) 同第160頁下から4行目の「実施例7(a)～7(cc)」を「実施例7(a)～7

(ff)」に補正する。

(7) 同第160頁下から2~1行目の「ただし、7(c)~7(g)の化合物は」を「ただし、7(c)~7(g)、7(k)および7(m)の化合物は」に補正する。

(8) 同第171頁と第172頁との間に別紙の

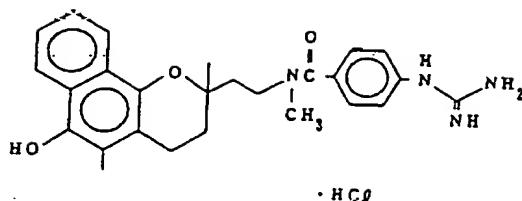
表9(続き)(実施例番号7(dd)~7
(ff))を追加する。

(9) 同第201頁下から3行目と2行目との間に下記の実施例24(b)および24(c)の記載を追加する。

「実施例24(b)および24(c)

実施例24(b)

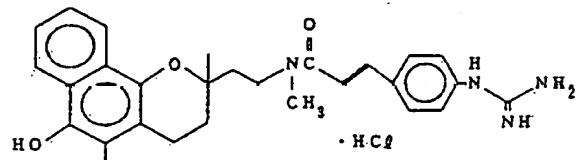
N-メチル-N-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-アニジノベンズアミド ハイドロクロライド



· HCl

実施例24(c)

N-メチル-N-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-アニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



参考例23で製造したベンゾビラン誘導体あるいは適当な出発物質を用いて参考例23の化合物を製造した方法と同じ過程で製造したベンゾビラン誘導体を用いて、実施例24(a)と同様に操

作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

実施例24(b) :

TLC(酢酸エチル:酢酸:水=12:2:1)

: R_f 0.19;

MS: m/e 447, 261, 193, 185, 162.

実施例24(c) :

TLC(酢酸エチル:酢酸:水=12:2:1)

: R_f 0.25; +

MS: m/e 473, 369, 287, 277, 215, 185. 1

(10) 同第205頁7行目の「実施例27(a)~27(k)」を「実施例27(a)~27(s)」に補正する。

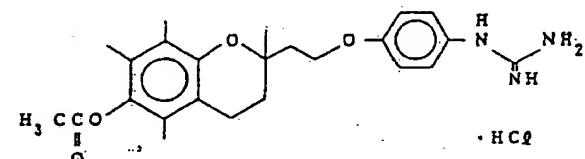
(11) 同第209頁と第210頁との間に別紙表12(続き)(実施例番号27(1)~27(s))を追加する。

(12) 同第214頁と第215頁との間に下記の実施例30の記載を追加する。

「実施例30

4-アニジノフェニル 2-(2,5,7-

8-テトラメチル-6-アセチルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド



参考例9で製造した化合物(330mg)にビリジン(2ml)を加えて溶解させた。その溶液に無水酢酸(2ml)、次にp-ジメチルアミノピリジン(1.2mg)を加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N塩酸、次に水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた化合物を用いて参考例10、次に実施例5と同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物(356mg)を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1)

: R_f 0.35:

MS : m/e 425, 383, 262, 233, 165, 149。]

以上

表 4 (続き)

実験番号	構造式	名 称	TLC	MS m/e
2 (h)		N-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-アミノビニル-4-アミノビフェニル-4-カルボニトリル・ハイドロクロライド	R _f 0.21 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1)	459, 273, 188, 171, 162, 146
2 (i)		N-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)エチル]-4-アミノビニル-4-アミノビフェニル-4-カルボン酸・ハイドロクロライド	R _f 0.23 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1)	433, 417, 277, 247, 185, 162, 120
2 (j)		N-[4-(2,5,7,8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ビラン-2-イル)-2E-ブチニル]-4-アミノビニル-4-カルボニトリル・ハイドロクロライド	R _f 0.20 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1)	483, 299, 277, 205, 145, 165, 154, 137, 33, 35, 38

卷 4 (續 8)

品名 番号	構造式	名称	TLC	MS m/e
2 (k)	<p style="text-align: center;">· HCl</p>	N-[6-(2, 5, 7, 8-テト ラメチル-6-ヒドロキシ-3, 4 -ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2 -b]ビラン-2-イル)-3-ヘ キシニル]-4-アミニドシンナ ムアミド ハイドロクロライド	Rf 0.39 (酢酸エチル: 酢酸:水 = 10:2:1)	429, 185, 165, 154, 137, 121, 93, 75

表 7 (続き)

実品例 番号	構造式	名 称	T L C	M S m/e
5 (h)		5-アミニジビリジン-2-イル 2-(2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エチルハイドロクロライド (游離エチル : 酸酸 : 水 = 12 : 2 : 1)	Rf 0.31 (游離エチル : 酸酸 : 水 = 12 : 2 : 1)	314, 342, 232, 221, 203, 164, 153, 110

表 9 (続8)

実験例 番号	構造式	名 称	T L C	I R (cm^{-1})
7 (dd)		N-[4-[4-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブチルオキ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド	R f 0.31 (酢酸エチル： 酢酸・水 -10:2:1)	3670-2670, 3318, 2931, 1672, 1591, 1526, 1495, 1397, 1325, 1240, 1096, 784, 643
7 (ee)		N-[4-[4-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブチルオキ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド	R f 0.26 (酢酸エチル： 酢酸・水 -10:2:1)	3670-2630, 3349, 2937, 1670, 1626, 1595, 1515, 1484, 1397, 1282, 1246, 1185, 1095, 981, 822, 764
7 (ff)		N-[4-[2-(2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)エチルオキ]フェニル]-4-グアニジノフェニルアセトアミド ハイドロクロライド	R f 0.11 (酢酸エチル： 酢酸・水 -12:2:1)	3313, 1889, 1594, 1515, 1495, 1454, 1398, 1258, 1087

表 12 (続合)

実験例 番号	構造式	名 称	T L C	I R (cm^{-1})
27 (1)		4-グアニジノフェニル 4-[4-(2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニルメチルチオエーテル ハイドロクロライド	R f 0.35 (酢酸：メタノール ：クロロホルム -1:5:18)	3392, 2939, 1671, 1626, 1511, 1495, 1454, 1249, 1175, 1081, 816, 754
27 (m)		ヌーグアニジノフェニル 3-[4-(4-(2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ)フェニル]-n-プロピルエチル ハイドロクロライド	R f 0.34 (酢酸エチル： 酢酸・水 -10:2:1)	3670-2740, 3334, 2940, 1667, 1620, 1511, 1454, 1245, 1174, 1087, 1047, 831
27 (n)		4-グアニジノフェニル 3-[4-(4-(2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ)フェニル]-n-プロピルチオエーテル ハイドロクロライド	R f 0.33 (酢酸エチル： 酢酸・水 -10:2:1)	3690-2600, 3355, 2938, 1731, 1670, 1514, 1495, 1455, 1245, 1088, 816

表 12 (続)

実験例 番号	構造式	名 称	T L C	I R (cm^{-1})
27 (o)		4-グアニジノフェニル 2-[4-[(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチル エーテル ハイドロクロライド	R f 0.45 (酢酸エチル： 酢酸：水 -15:2:1)	3343, 3171, 2942, 2869, 2362, 1670, 1631, 1583, 1511, 1471, 1454, 1386, 1278, 1244, 1178, 1112, 1062, 1027, 981, 958, 901, 827, 765, 643, 520
27 (p)		4-グアニジノフェニル 2-[4-[(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチル チオエーテル ハイドロクロライド	R f 0.45 (酢酸エチル： 酢酸：水 -15:2:1)	3371, 2937, 2361, 1671, 1630, 1595, 1567, 1511, 1494, 1311, 1494, 1453, 1386, 1277, 1246, 1177, 1097, 981, 812, 765, 669, 643, 505
27 (q)		4-グアニジノフェニル 3-[4-[(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]プロピル エーテル ハイドロクロライド	R f 0.30 (酢酸エチル： 酢酸：水 -15:2:1)	3338, 2934, 1670, 1631, 1511, 1345, 1243, 1175, 1107, 1028, 830, 765

表 12 (続)

実験例 番号	構造式	名 称	T L C	I R (cm^{-1})
27 (r)		3-グアニジノフェニル 3-[4-[(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]エチル チオエーテル ハイドロクロライド	R f 0.40 (酢酸エチル： 酢酸：水 -15:2:1)	3367, 2929, 2361, 2342, 1670, 1623, 1595, 1567, 1511, 1494, 1455, 1385, 1273, 1259, 1177, 1153, 1102, 1020, 982, 815, 763, 669, 643, 505
27 (s)		3-グアニジノフェニル 3-[4-[(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ビラン-2-イル)エトキシ]フェニル]エチル ハイドロクロライド	R f 0.50 (酢酸エチル： 酢酸：水 -15:2:1)	3370, 2932, 1671, 1631, 1597, 1512, 1494, 1454, 1386, 1286, 1240, 1192, 1104, 1029, 982, 766, 669, 643